

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
308 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

GLUCOCORTICOIDE WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN

FRITZ WILLI



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0151

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus der Med. Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Walter Seitz

GLUCOCORTICOIDE
WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Fritz Willi
aus Freising
1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hartwig Mathies

Korreferent: Prof. Dr. med. Walter Seitz

Dekan: Prof. Dr. med. Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 1966

Meinen Eltern gewidmet

Gliederung

	Seite
A. Einleitung	1
B. Antirheumatische Glucocorticoide	
I. Allgemein	3
1. Chemie	
a) Entwicklung der Derivate	4
b) Strukturformeln	5
2. Indikation der	7
a) allgemeinen Therapie	
b) lokalen Applikation	8
3. Kontraindikation	10
4. Dosierung	12
II. Wirkungen der Grundkörper Cortison und Cortisol	
1. Hormonale Veränderungen	22
2. Stoffwechselveränderungen	
a) anorganische	26
b) organische	28
3. Antiphlogistische Wirkung	31
4. Wirkung auf Blutzellen und blutbildende Organe	40
5. Verschiedenes	41
a) Einfluß auf das ZNS	41
b) Einfluß auf das Kreislaufsystem	42
c) Fermentveränderungen	42
d) serologische und immunologische Veränderungen	43
e) Resorption, Blutspiegel und Abbau	44
III. Wirkungen der Derivate	
1. Dehydrierung der Kohlenstoffatome	50
2. Veränderungen der Hydroxylgruppe	54
3. Methylierte Verbindungen	57
4. Halogenierte Verbindungen	60
IV. Nebenwirkungen	
1. Allgemein	68
2. Erscheinungen leichterer Art	71
3. Hauterscheinungen	75
4. Neuromuskuläre Erscheinungen	78

5. Nebenwirkungen auf das Knochensystem	83
6. Hemmung der Infektionsabwehr	86
7. Einfluß auf einzelne Organe und Krankheiten	89
8. Steroid-Pseudorheumatismus	96
9. Steroiddiabetes	99
10. Nebennierenrindensuffizienz	101
11. Prophylaxe	105
C. Schlußbetrachtung zur klinischen Anwendung	109
Zusammenfassung	115
Literaturnachweis	117
Lebenslauf	128

A. Einleitung

Der Rheumatismus ist nach wie vor eine Erkrankung unbekannter Ätiologie. Ebenso wenig gibt es heute ein kausal wirksames Therapeutikum zu seiner Behandlung. Auch lassen sich unter Berücksichtigung der bisher bekannten und bewährten Antirheumatika keine allgemein gültigen Behandlungsvorschläge machen, da die Ansprechbarkeit der Patienten auf die zahlreichen empfohlenen Medikationen und deren Verträglichkeit von Fall zu Fall sehr unterschiedlich ist. Dennoch brauchen uns diese Feststellungen nicht zu entmutigen, da wir heute immerhin einen Stand der therapeutischen Möglichkeiten erreicht haben, der es uns gestattet, das Krankheitsgeschehen bei Kenntnis der in Frage kommenden antirheumatischen Substanzen weitgehend zu beeinflussen.

Bei der chronischen Polyarthrit (= c. P.) liegt die Kunst der Therapie in der individuellen Behandlung, der Berücksichtigung des Aktivitätsgrades, des Erkennens und Abfangens von Schüben, der Beachtung der individuellen Ansprechbarkeit auf die Medikation und nicht zuletzt in der Kenntnis der Nebenwirkungen der Medikamente. Dies bedeutet, daß der Erfolg einer Behandlung die laufende Kontrolle des Kranken voraussetzt.

Die Statistik zeigt, daß die therapeutischen Erfolgsquoten hinsichtlich der Erhaltung der Bewegungs- und Arbeitsfähigkeit, der Vermeidung der Bettlägrigkeit oder einer stationären Behandlung, und sogar der Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung bei der Gruppe von Kranken, die kontinuierlich in der Hand eines mit der Therapie vertrauten Arztes bleibt, weit aus am größten sind. Von der Vielzahl der empfohlenen Medikamente sollte man jedoch nur wenige wirklich wirksame Präparate in sein therapeutisches Repertoire aufnehmen, die man aber zweckmäßig einzusetzen versteht.

Als die vordringlichen Aufgaben und Ziele einer antirheumatischen Behandlung sollten folgende Punkte beachtet werden:

1. die Lebensfunktion zu erhalten
2. ein Fortschreiten des pathologischen Ablaufs zu verhindern
3. die Beweglichkeit zu erhalten und
4. die Voraussetzungen für eine physikalische Bewegungstherapie zu schaffen.

Die NNR-Steroidhormone und ihre Derivate sind heute die zweifellos wirksamsten Substanzen in der medikamentösen Therapie der c. P., wenn auch auf Grund ihrer unerwünschten Hormonwirkungen eine erhebliche Vorsicht bei ihrer Anwendung geboten ist und deshalb von einer kritiklosen Anwendung nicht nachdrücklich genug gewarnt werden kann. Nur die genaue Kenntnis der Nebenwirkungen, der Äquivalenzdosen der einzelnen Derivate und eine Beurteilung der therapeutischen Effekte, die eine große Erfahrung im Umgang mit diesen Substanzen voraussetzt, können eine Anwendung in der Therapie rechtfertigen. Es ist deshalb in dieser Arbeit der Versuch unternommen worden, aus der Fülle der vorliegenden Literatur die wesentlichen Untersuchungsergebnisse zusammenzustellen, um einen Überblick über das Problem der therapeutischen Anwendung der Glucocorticoide, speziell bei der chronischen Polyarthrit, zu schaffen.

B. Die Glucocorticoide

I. Allgemein

Der Ablauf der rheumatischen Erkrankungen kann weitgehend durch die Gabe von Hormonen beeinflusst werden. Die Entdeckung der Wirkung des Cortisons, das von K e n d a l l (80) synthetisch zuerst in genügender Menge - als Compound E - hergestellt wurde, hat seit der sensationellen Mitteilung durch P. H e n c h (80) auf dem internationalen Rheumakongreß 1949 in New York eine neue Phase der Rheumaforschung eingeleitet. H e n c h und K e n d a l l (80) berichteten über schlagartige Rückbildung akuter und chronisch entzündlicher Rheumaformen, wiesen aber von vornherein darauf hin, daß keine Dauerheilung beobachtet wurde. Trotzdem hat diese Behandlung nicht nur die Rheumaforschung ungemein gefördert, auch die Therapie der c. P. ist um das wirksamste Mittel zur Unterdrückung der rheumatischen Entzündungen bereichert worden. In den vergangenen Jahren wurden in der praktischen Anwendung der Corticosteroide therapeutisch beträchtliche Fortschritte erreicht. An die Stelle der anfangs nur parenteral möglichen Corticoidanwendung trat die orale Verabreichung, die erst eine ambulante Dauerbehandlung auf breiterer Grundlage ermöglicht hat. Das Cortison selbst wurde zunächst durch Hydrocortison, seit 1955 durch Prednison, Prednisolon, Triamcinolon und Dexamethason ersetzt, die nach V o i t (155) neben ihrem höheren antirheumatischen Effekt auch den Vorzug geringerer Nebenwirkungen besitzen. S c h o e n (137) schreibt jedoch dazu: "Ein antirheumatisches NNR-Steroid nach Idealmaß gibt es nicht." Ein neues großes Anwendungsgebiet hat sich die Corticoidtherapie durch die lokale Behandlung entzündlicher Prozesse mit Hydrocortison und Prednisolonacetat erschlossen. Die Rheumatherapie mit NNR-Steroiden hat nach Z i c h a (163) nicht den Rang einer wohl dosierbaren endokrinen Substitutionstherapie. Sie ist vielmehr eine sehr umfassende Pharmakotherapie mit endokrin gesehen unphysiologisch hohen Dosen. Sie ist auch eine ungezielte, nämlich generell antientzündliche Therapie, die sich weiterhin auch antiallergisch, antipyretisch und antidolorös auswirkt. Es handelt sich bei der antirheumatischen Corticoidtherapie nach M a t h i e s (112) mit Ausnahme relativ weniger Krankheitsfälle um die zweifellos wirksamste medikamentöse Behandlungsmethode.

1. Chemie

a) Entwicklung der Derivate

Die Glucocorticoide gehören zu den Steroidhormonen und werden im Organismus aus Cholesterin und Cholesterin gebildet und zwar nach K e l l i n g und F i e g e l (92) speziell die Glucocorticoide in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Die Glucocorticoide oder Glucocorticosteroide verdanken ihren Namen dem von ihnen auf den KH-Haushalt ausgeübten Einfluß, insbesondere ihrem neoglucogenetischen Effekt. Allen Glucocorticoiden ist die Sauerstoff- oder Hydroxylgruppe an C1 gemeinsam. Die NNR-Hormone sind C₂₁ - Steroide und leiten sich chemisch systematisch von Pregnan ab, einem Kohlenwasserstoff, der β -ständig eine Seitenkette von 2 C-Atomen trägt. Die Biosynthese geht von Cholesterin über Progesteron, das als wichtigste biologische Schlüsselsubstanz zugleich Vorstufe der Corticoide ist; durch Oxygenierung entsteht dann über 17 α -hydroxy-Cortexon das Cortison. In dem Bestreben, gewisse unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, kam es 1950 zur Darstellung des Hydrocortisons = Cortisol, das physiologischerweise hauptsächlich neben dem Cortison im menschlichen Organismus vorkommt.

Inzwischen ist durch den Einfluß der synthetischen Steroide Metacortandracin und Metacortandralon, die aus Cortison bzw. Hydrocortison durch Dehydrierung mit einer Doppelbindung zwischen C₁ und C₂ entwickelt wurden, die Corticoidtherapie in eine neue Phase getreten. Mit Hilfe bakterieller Einwirkung gelang 1954 die Synthese des Prednisons und Prednisolons. Die gleiche therapeutische Wirkung läßt sich mit geringerer Gefahr störender Nebenwirkungen durch diese neuen Substanzen bei viel stärkerer Wirksamkeit erreichen. Prednison und Prednisolon wurden nach Z i c h a (163) zu den bewährtesten Therapeutika der Glucocorticoidreihe. Prednison ist ein weißes, kristallines Pulver, das in Äthanol und Chloroform schwer löslich, in Wasser praktisch unlöslich ist. Das Molekulargewicht beträgt 358,4.

1953 gelang dann die Einführung des Fluoratoms an C₉ des Hydrocortisons (9 α - Fluorhydrocortisons), wodurch nach Z i c h a (163) eine Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung zustande kam. Diese Substanz konnte jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen auf den Elektrolythaushalt nicht paren-

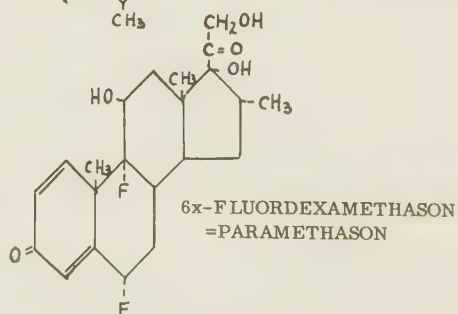
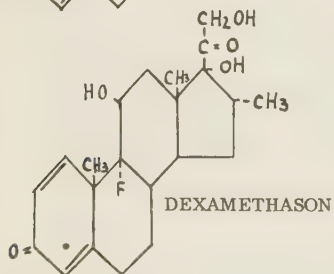
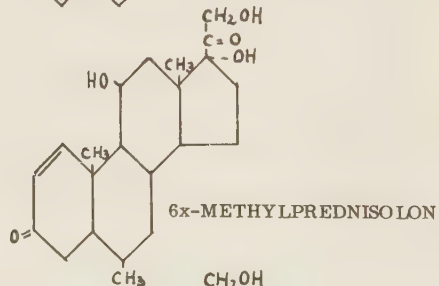
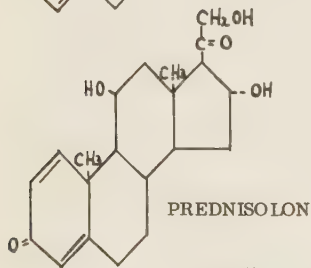
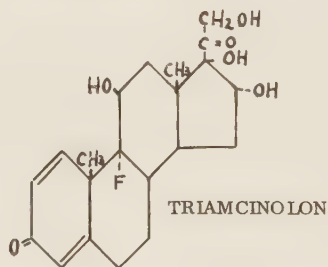
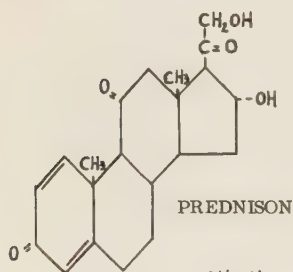
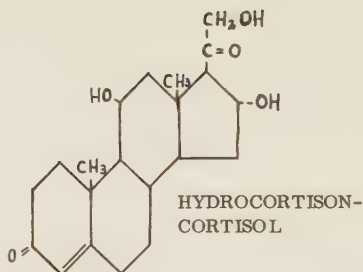
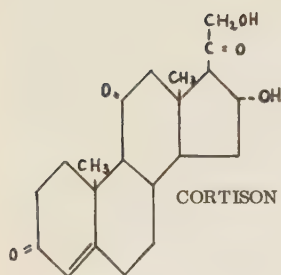
teral, sondern nur lokal z.B. als Fludrocortone-Salbe angewandt werden. Das hydroxylierte Derivat des 9α -Fluorhydrocortisons ist das Triamcinolon. Ein Jahr später gelang die Methylierung am C_{16} -Atom. Dexamethason war nach Z i c h a (163) das bislang wirksamste und mit den geringsten Nebenwirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel behaftete Derivat aus der großen Reihe von methylierten Verbindungen. Eine wesentliche Wirkungssteigerung wird nach Z i c h a (163) durch die Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 sowie eine Fluorierung in 9α -Stellung und Methylierung in C_{16} -Stellung erreicht. Das 16α -Methyl- 9α -Fluorprednisolon (Dexamethason) übertrifft nach T i l l i n g (152) das Prednisolon etwa um das Fünffache.

Bei Substitution der Methylgruppe an C_6 sind nach Z i c h a (164) die Elektrolyteffekte stark reduziert. Die Einführung einer Hydroxylgruppe an C_{16} verstärkt die Glucocorticoid-Aktivität ohne Akzentuierung der Mineralkomponente auch bei halogenierten Cortisolabkömmlingen, etwa gegensinnig zur Auswirkung einer Eliminierung der Hydroxylgruppe bei C_{17} . Die verringerte und nur mit hoher Dosierung noch nachweisbare Mineral-Aktivität, eine starke Hemmung des HVL-NNR-Systems und vielleicht auch eine etwas stärkere Ausschwemmung von Calcium und Phosphor sowie eine Negativierungstendenz der Stickstoff-Bilanz, unterscheiden die neuen synthetischen Corticosteroide von der physiologischen Ausgangssubstanz. Wesentliche qualitative Verschiedenheiten dieser Derivate untereinander bestehen nach T i l l i n g (152) klinisch jedoch nicht.

Z a f f a r o n i (zit. 152) berichtete vor dem I. Internationalen Endokriologen-Kongreß im Juli 1960 über neue Difluoride, die im Granulomtest unter den gleichen Versuchsbedingungen noch etwa eineinhalbmal wirksamer als Dexamethason waren. Die wirksamste Substanz ist das 6α - 9α -Difluor - 16α Methylprednisolon oder einfacher bezeichnet: 6α -Fluorodexamethason = Paramethason.

b) Strukturformeln

Hier möchte ich nun die wichtigsten Strukturformeln der Glucocorticoide nach zunehmender Wirksamkeit aufführen.



2. Indikation

a) Allgemeintherapie

Die wesentliche Indikation für eine antirheumatische Allgemeinbehandlung mit Glucocorticoiden liegt nach G r o s s e - B r o c k h o f f (71) bei allen entzündlichen Formen sowohl akuter wie subakuter und chronischer Art. Jedoch handelt es sich immer nur um eine symptomatische Therapie. Nach K a i s e r (91) ist trotz des Soforteffektes bei der c. P. mit Glucocorticoiden keine Heilung möglich. Es werden lediglich die Symptome der Erkrankung unterdrückt, solange man das Mittel gibt. Ob eine Steroidbehandlung im Einzelfall überhaupt sinnvoll ist, hängt nach K a i s e r (91) von der Aktivität des Prozesses ab: " Je aktiver der Zustand, umso aussichtsreicher die Hormontherapie, je torpider der Befund, umso weniger wird er durch Corticoide beeinflusst."

Eine befristete Corticoidbehandlung kommt nach K a i s e r (91) besonders in Frage zur Einleitung einer Behandlung oder wenn sich im Verlauf einer c. P. ein frischer entzündlicher Schub entwickelt. Diesen kann man nach K a i s e r (91) mit großer Sicherheit abfangen. Während bei akuten und subakuten Formen sowie bei Febris rheumatica die temporär befristete Applikation von Corticosteroiden nach M o l l (117) als zweckmäßig, bei perakuten Verlaufsformen durch Überbrückung der temporären Notfallsituation sogar als lebensrettend zu betrachten ist, kann bei chronischen Rheumaerkrankungen die Corticosteroidapplikation nur auf eine besondere Indikationsstellung hin als angezeigt gelten. Derartige Indikationen sind nach M o l l (117) temporär gegeben während subakuter bis akuter Krankheitsexarbationen, bei viszeralen okulären Manifestationen sowie bei hochaktiven, goldtherapie-refraktären Rheumaerkrankungen von c. P.. Falls diese Voraussetzungen bei chronisch entzündlichen Rheumaerkrankungen nicht zutreffen, sowie generell bei nicht entzündlichen Rheumaerkrankungen ist die Corticoidtherapie nach M o l l (117) nur bei jenen schweren, weitausgebreiteten c. P. -Fällen indiziert, die sich durch die klassische Medikation nicht beeinflussen lassen und die allmählich in ein nicht mehr zu beeinflussendes Siechtum zu verfallen drohen; oder, was auf dasselbe herauskommt, solche, die schon in ein mehr oder minder schweres Siechtum hineingeraten sind, das aber noch nicht irreversibel ist. Dies gilt nach S c h l e g e l (134) besonders für alle

solchen Formen, die eine entzündliche Komponente aufweisen und frühzeitig zu versteifenden Prozessen neigen. Dies freilich unter der Bedingung, daß ein gewisses Alter noch nicht überschritten und die Widerstandskraft noch gut ist. Weingärtner (156) gibt als wesentliche Indikationen eine Allgemeinbehandlung des rheumatischen Formkreises mit Glucocorticoiden an:

1. Die akute rheumatische Pancarditis
2. Die kachektischen Stadien des chronischen Rheumatismus
3. Das frische rheumatische Fieber
4. Rheumatische Augenkomplikationen

Die NNR-Steroid-Therapie ist demnach auch indiziert bei allen frischen und schweren Fällen von akutem rheumatischen Fieber, vor allem bei solchen, die Herz- und Gefäßkrankheiten aufweisen. Glucocorticoide vermögen nach Grosse-Brockhoff (71) die Carditis rheumatica zu verhüten oder die Anfänge zu unterdrücken, vor allem die Pericarditis ist nach Markowitz und Kuttner (111) gut beeinflussbar.

Arthritis urica - Anfälle können nach Schoen (137) durch Prednisolon (i.v. 25 mg 2 - 4 mal täglich) am besten in Verbindung mit Butazolidin erfolgreich und schnell bekämpft werden. Schwere akute Rheumatoide sind durch i.v. Prednisolongaben gut zu beeinflussen.

Bei der Strumpell-Marie-Bechterew'schen Spondylarthritis ankylopoetica kommt nach Kaiser (91) eine NNR-Steroid-Therapie höchstens bei akuten Schüben einmal in Frage; aber auch dann wird man erst mit einer Butazolidin-Therapie prüfen, ob ein so schweres Geschütz nötig ist.

b) Lokale Applikation

Eine besonders dankbare Behandlung stellt nach Voit (155) in geeigneten Fällen die Lokaltherapie mit intraartikulären Injektionen dar. Sind nur einzelne Gelenke chronisch rheumatisch erkrankt oder sprechen ein bis zwei Gelenke nicht ausreichend auf eine Allgemeinbehandlung an, oder besteht nur eine so geringe Aktivität, daß eine Allgemeinbehandlung nicht indiziert ist, so empfiehlt sich die intraartikuläre Injektion einer Prednisolon-Kristallsuspension. Da auf diese Weise lokal eine maximale Konzentration des entzündungshemmenden Hormons erreicht wird, ist diese Anwendungsform nach Kaiser (91) besonders rationell. Ein weiterer Vorteil ist nach Kaiser (91), daß bei Injektionen in jeweils nur ein

Gelenk in größeren Zeitabständen im wesentlichen nicht mit einer allgemeinen Hormonwirkung zu rechnen ist. Nachdem jedoch der Plasmaspiegel der 17-Hydroxycorticosteroide nach intraartikulärer Hydrocortisoninjektion nach H o l l a n d e r (83) einen einwandfreien Anstieg zeigt, muß man doch mit einer geringen Allgemeinwirkung dieser örtlichen Behandlung rechnen. Als besonders indiziert für die lokale Corticosteroidanwendung gelten nach Angaben von V o i t (155) :

1. Rheumatische Arthritis eines oder weniger Gelenke
2. Arthritiden im Rahmen einer primär oder sekundär chronischen Polyarthritis, wenn nach einer erfolgreichen Allgemeinbehandlung der Prozeß in einzelnen Gelenken therapeutisch resistent bleibt oder wenn der Befall einzelner Gelenke besonders folgenschwere Funktionsstörungen verursacht (Beugekontraktur am Knie, Adduktionskontraktur am Schultergelenk).
3. Arthrosis deformans der Extremitäten, besonders bei starker Schmerzhaftigkeit und bei Vorliegen eines entzündlichen Reizzustandes.
4. Periarthritis humeroscapularis, vor allem in akut schmerzhaften Stadien
5. Rheumatische Sehnenscheiden- und Schleimbeutelentzündungen und Periostitiden.

Weiterhin ist die lokale Anwendung von Corticosteroiden nach K a i s e r (91) noch indiziert bei Epicondylitis und Styloiditis und ist wegen der guten Erfolge aus der Behandlung nicht mehr wegzudenken, vor allem auch deshalb, weil ihr nicht die Nachteile der lang dauernden, peroralen Verabreichung anhaften.

Die Indikationsstellung zu jeder Corticoidtherapie wird bei verantwortungsvoller Dauer der Behandlung und Dosisgröße nach S c h o e n (137) bestimmt durch das Auftreten des Vollmondgesichtes, der Striae- und Ekchymosenbildung; nur wenn man sich unter einer Schwellendosis von 10 - 12,5 mg Prednisolon, 8 - 10 mg Triamcinolon oder 6 mg Methylprednisolon und 1,5 mg Dexamethason hält, kann man ihr Auftreten während der Behandlung tolerieren. Die Anwendung von Prednisolon wirkt sich nach S c h o e n (137) vor allem dann vorteilhaft aus, wenn eine Behandlung auf lange Zeit erforderlich ist. So ist es verständlich, daß die c. P. das wichtigste Anwendungsgebiet des Prednisolons darstellt und dieses Präparat nach Schoen

(137) als Mittel der Wahl bezeichnet werden kann.

Die Anwendung von ACTH kommt nach F e l l i n g e r und S c h m i d (57) grundsätzlich nur bei reaktionsfähiger NNR in Frage. Die Prüfung der Reaktionsfähigkeit erfolgt durch den Thorn-Test: Unmittelbar vor und vier Stunden nach einer Injektion von 25 mg ACTH werden die eosinophilen Leukocyten gezählt. Ein 50 %iger Rückgang entspricht der unteren Grenze des Normbereiches. Dabei ist allerdings nur ein positives Resultat signifikant, da bei negativem Resultat eine refraktäre Eosinophilie vorliegen kann.

3. Kontraindikation

Aus den Nebenwirkungen der Hormontherapie ergeben sich die Kontraindikationen. Eine lang dauernde Hormonbehandlung der c. P. ist nach V o i t (155) kontraindiziert bei:

1. vorhandenen Infektionen, besonders bei Tuberkulose (wenn nicht zugleich Tuberkulostatika gegeben werden)
2. Diabetes, zumindest schweren Grades
3. bestehendem und früherem Ulcus des Magens oder Zwölffingerdarmes wegen der wesentlichen Verschlimmerung nach Absetzen der Therapie
4. stärkerer Blutdruckerhöhung
5. Herz- und Niereninsuffizienz; hierfür sind nach V o i t (155) Cortison, Hydrocortison und ACTH abzulehnen, während Prednison und Prednisolon in kleiner und mittlerer Dosis gegeben werden kann.
6. stärkerer Osteoporose und Osteomalazie
7. Neigung zu psychotischen Reaktionen, sowohl in der Anamnese der Patienten als auch bei seinen Blutsverwandten
8. Frühgravidität

Weiterhin fallen nach F e l l i n g e r und S c h m i d (57) alle Infektionsarthritiden, auch der Morbus Bechterew, besonders bei Verdacht auf eine durchgemachte gonorrhöische oder tuberkulöse Infektion für die Hormontherapie weg. Nach F e l l i n g e r und S c h m i d (57) besteht eine Kontraindikation für Corticoide bei dekompensierter Herzinsuffizienz wegen der Gefahr der Wasserretention, außerdem bei Addisonismus und Morbus Cushing.

Die Frage, ob Cortison oder ACTH ohne Bedenken während der Schwangerschaft verabreicht werden darf, läßt sich heute nach P r e i s l e r (122)

dahingehend beantworten, daß eine Hormonbehandlung, soweit eine dringende Indikation für die Mutter besteht, nach der 15. Schwangerschaftswoche durchaus eingeleitet werden kann. Eine Behandlung vor diesem Termin, besonders, wenn es sich um eine Dauermedikation handelt, erscheint nach Preisler (122) kontraindiziert, nachdem tierexperimentelle Mißbildungen, intrauteriner Fruchttod, Aborte und Tod der Frucht unmittelbar nach der Geburt unter einer frühzeitigen Corticoidtherapie bekannt geworden sind. Ist eine Corticoid-Dauertherapie in der zweiten Schwangerschaftshälfte unumgänglich, muß man bedenken, daß nach Hottinger (85) nicht nur die NNR der Mutter eine Inaktivitätsatrophie aufweist, sondern die des Kindes ebenfalls. Eine sofort eingeleitete ACTH-Behandlung des Neugeborenen ist aus diesem Grunde unbedingt erforderlich.

Kontraindikationen für die örtliche Steroidanwendung sind selten gegeben. Die meisten Gegenanzeigen für die Allgemeinbehandlung mit Corticoiden treffen hier nicht zu. Eine lokale Corticoidbehandlung verbietet sich nach Voit (155) indessen streng bei bakteriellen Arthritiden, vor allem bei Gelenktuberkulose, da die Corticoide die lokalen Abwehrvorgänge unterdrücken. Besonders bei Monarthritiden muß nach Voit (155) deshalb durch exakte klinische, röntgenologische und bakteriologische Untersuchungen das Vorliegen eines infektiösen Prozesses ausgeschlossen werden, bevor Hydrocortison gegeben wird.

Bei einer Reihe von vorhandenen Komplikationen sind nach Kuemmerle, Senn, Rentchnik und Gossens (103) bestimmte Glucocorticoide, wie aus den folgenden Punkten hervorgeht, absolut oder relativ kontraindiziert, wobei relativ kontraindizierte Verbindungen nur in einer bestimmten Dosierung anwendbar sind.

- | | | |
|----|---|--|
| 1. | Belastung mit Diabetes mellitus: | Niedrige Steroiddosen, keine überkalorische Ernährung |
| | Manifester Diabetes: | Niedrige Dosis, Insulin erhöhen |
| 2. | Schwere Psychoneurose: | Sedativa, strenge Überwachung |
| 3. | Thrombosebereitschaft: | Beine wickeln, Bewegung, eventuell Antikoagulantien |
| 4. | Belastung mit ulcus ventriculi und ulcus duodeni: | Kein Cortison, kein Prednison, Diät, Antazida, Adstringentien, nur Derivate des Prednisons |
| | Gastritis: | Anticholinergische Mittel |

- | | |
|---|--|
| 5. Schwangerschaft: | Die ersten drei Monate nicht über 15 mg Prednison |
| 6. Osteoporose: | Bewegung, Massage, Östrogene und Androgene |
| 7. Hohes Alter: | Östrogen und Androgen in kleinen Dosen |
| 8. Rezidivierende Calcium- und Phosphatsteine: | Großes Flüssigkeitsangebot ansammeln |
| 9. Hochdruck: | Kein Cortison, kein Prednison und Prednisolon, kein ACTH, eventuell drucksenkende Mittel |
| Kardiale Dekompensation: | Kein Cortison, kein Prednison, kein ACTH, nur Derivate |
| 10. Niereninsuffizienz: | Nicht über 10 mg Prednison und Derivate |
| 11. Schwächung der Infektionsabwehr: | Nicht über 15 mg Prednison, intermittierend antibiotische Therapie |
| Manifeste Infektion: | Nicht über 10 mg Prednison, gleich antibiotische Therapie |
| 12. Aktive und inaktive Tuberkulose: | Nur mit tuberkulostatischer Behandlung, nicht über 10 mg Prednison |
| 13. Interkurrierend auftretende Viruskrankheiten, besonders Varizellen: | Steroidtherapie sofort unterbrechen |
| 14. Krampfanfälle, Hirndruckscheinungen: | Corticoide nur bei lebensgefährlichen Krankheiten |

Außerdem ist es nach K u e m m e r l e (103) zweckmäßig, bei folgenden Leiden besonders vorsichtig zu sein: Myocardinfarkt, echter Angina pectoris, cerebralem Gefäßverschluß und ausgeprägter Arteriosklerose.

4. Dosierung

Die Anwendung von Prednison, Prednisolon wie auch von Cortison und Hydrocortison ist nach V o i t (155) bei der c.P. die orale Verabreichung. Die anfangs notwendige i.m. Applikation von Cortison ist heute überholt. Hydrocortison und Prednisolon können i.v. gegeben werden, jedoch besteht bei der

c. P. keine Veranlassung hierzu. Eine Ausnahme bilden nach V o i t (155) nur akute Zustände im Verlauf einer lang dauernden Corticoidtherapie, die mit einem plötzlichen Mehrbedarf an Glucocorticoiden einhergehen, von denen die vorübergehend funktionsschwache NNR nicht genug produzieren kann (Operation, Infektion, Traumen). Bei der oralen Anwendung ist es nach V o i t (155) notwendig, die Tagesdosis nicht auf einmal, sondern auf mehrere Gaben verteilt nehmen zu lassen. Die Beschwerden des chronisch erkrankten Polyarthritikers wechseln nach H e n c h (81) häufig von Tag zu Tag. Wenn die Schmerzen subjektiv gleich über Tag und Nacht verteilt sind, dann kann man nach K u e m m e r l e (103) auch die Hormonbehandlung in bestimmten festgelegten Abständen (meist alle sechs Stunden) durchführen. Wenn aber starke Schwankungen vorhanden sind, dann muß die Dosierung individuell gehandhabt werden. Viele dieser Kranken haben nach K u e m m e r l e (103) am dritten Tag der Woche einen sogenannten Durchschnittstag, dann zwei schlechte und weitere zwei gute Tage. Nach K u e m m e r l e (103) ist es richtig, die niedrigste Dosis, die der Kranke an den guten Tagen benötigt, als Regeldosis zu nehmen und die schlechten Tage durch eine Zulage an Hormon auszugleichen. Auch die Wahl des Hormonpräparats ist von großer Bedeutung. M a t h i e s (112) schreibt dazu: " Wir testen immer zunächst die Ansprechbarkeit des Krankheitsgeschehens auf Steroide, indem wir beginnend mit etwa 25 - 20 mg Predniso(lo)n oder 30 - 36 mg 16-Methylprednisolon in absteigenden Dosen die geringst wirksame Dosis ermitteln. Es ist in jedem Fall gut zu wissen, ob der Patient auf Steroide in einer für eine Dauertherapie tragbaren Dosis anspricht. Wir stehen nicht generell auf dem Standpunkt, daß Steroide nur im Notfall, wenn alle andere Medikationen versagen, als Basistherapie eingesetzt werden sollen, und haben keine Bedenken, Rindenhormonderivate unterhalb der Cushing-Dosis über längere Zeit zu geben, wenn eine Überwachung des Patienten gewährleistet ist. Auch lohnt sich gelegentlich der Vergleich der niedrigsten wirksamen Dosis verschiedener Steroidderivate; denn nicht immer trifft die allgemeingültige Wirkungsrelation auch für den Einzelfall zu. Richtlinie für eine Basistherapie mit Steroiden sollte immer die Dosis sein, welche die Cushing-Schwelle nicht überschreitet, wobei natürlich der Patient auch hinsichtlich anderer Nebenwirkungen laufend überwacht werden muß." Für die Dosierung der Glucocorticoide werden nach E m m r i c h (48) allgemein zwei Wege empfohlen:

1. Beginn mit kleinen Dosen, die bis zur Wirksamkeit gesteigert werden
oder
2. hohe Anfangsdosis, die dann allmählich wieder abgebaut wird.

Das letztere Vorgehen scheint W e i n g ä r t n e r (156) als das geeignete, zumal es darauf ankommt, möglichst rasch ohne langes Abtasten einen Erfolg zu erzielen.

Bei den einzelnen Glucocorticoiden verhält es sich nach S c h o e n (137) folgendermaßen:

Beim Cortison liegt die Anfangsdosis bei 100 - 200 mg täglich, die Erhaltungsdosis bei 30 - 70 mg. Dabei muß viermal täglich eine i. m. Injektion verabfolgt werden. Die Gesamtdosis kann je nach Indikation 3 - 5 g betragen. Aus der Literatur liegt eine große Zahl von Berichten vor, woraus man ersehen kann, daß Cortison nach einem anfänglichen Stoß von etwa 100 mg pro die durch einige Tage rasch auf 50 mg und weniger reduziert, oft überraschend Schmerzfreiheit und Beweglichkeit verursacht. Die Schwierigkeiten liegen aber in erster Linie in der Dauer der Erfolge. F e l l i n g e r und S c h m i d (57) weisen darauf hin, daß der Wert der Cortisontherapie zunächst in der vorübergehenden Besserung liegt.

Das Hydrocortison soll nach S c h o e n (137) die doppelte Wirksamkeit des Cortisons besitzen und auch lokal im Gelenk injiziert werden können, ohne daß Nebenerscheinungen entsprechend ausgeprägt würden.

Für das am meisten verwendete Präparat Prednison beträgt nach S c h o e n (137) die Anfangs- und Stoßdosis für den Erwachsenen etwa 40 mg/tgl., für Kinder 2 - 3 mg/kg/tgl.. Bei lang andauernder Behandlung erfolgt allmählich Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis von 5 - 20 mg bzw. 0,1 - 1 mg/kg/die.

Ein optimales Vorgehen erscheint nach S c h o e n (137) bei Verwendung von Prednisolon durchführbar. Er empfiehlt, mit einer mittleren Dosis die Behandlung zu beginnen (20 - 30 mg), bei akuten Schüben kann die Anfangsdosis kurzfristig erhöht werden (30 - 50 mg/tgl.).

Wenn nach einigen Tagen ein günstiger, zunächst subjektiver Effekt eintritt, so wird man die mittlere Dosis noch so lange weitergeben, bis auch ein aktiver antirheumatischer Effekt (bessere Beweglichkeit und Rückgang der Gelenkschwellung) eingetreten ist. Nach ein bis zwei Wochen kann man dann noch S c h o e n (137) die Dosis vorsichtig abbauen, soweit es ohne Rückfall

der Symptome möglich ist. Die minimal ausreichende Dosis liegt bei der c. P. zwischen 15 und 5 mg Prednisolon täglich" nach C o s t e (40) im Durchschnitt 14,6 mg/tgl.. Damit gelangt man in einen Bereich, innerhalb dessen Nebenwirkungen auch bei lang andauernder Behandlung weitgehend vermeidbar sind. Kochsalzarme Kost ist nach C o s t e (40) dabei entbehrlich, da Wasser- und Naretention geringer als bei Cortison sind. Man behandelt nach S c h o e n (137) im allgemeinen 14 Tage mit kräftigen Tagesdosen (durchschnittlich 40 mg Prednisolon), um dann in acht oder zwölf Wochen auf 5 mg Tagesdosis herabzugehen.

Die Dosierung einer befristeten Corticotherapie muß nach V o i t (155) , wenn es sich um die Behandlung eines akuten schweren Schubs handelt, hoch genug sein, um ohne Verzögerung einen ausreichenden Effekt zu erzielen. Man gibt deshalb zu Beginn 150 - 200 mg Cortison bzw. 30 - 40 mg Prednison. Bei hochaktiven Schubsituationen reicht diese Menge manchmal nicht aus, so daß nach V o i t (155) 50 oder 60 mg Prednison gegeben werden müssen, bis eine ausreichende Wirkung eintritt. Ist eine wesentliche Besserung eingetreten, so kann man mit einer mittleren Dosis von 50 - 100 mg Cortison bzw. 10 - 20 mg Prednison fortfahren, um schließlich mit einigen Injektionen von Depot - ACTH aufzuhören.

Entschließt man sich aber zu einer unbefristeten Dauertherapie, so kann man nach V o i t (155) die Anfangsdosis niedriger wählen. Meist werden 100 mg Cortison oder 15 - 30 mg Prednison ausreichen. H e n c h (81) empfiehlt noch geringere Mengen, so daß man von Anfang an in unmittelbarer Nähe der voraussichtlichen Erhaltungsdosis liegt und beginnt etwa mit 75 mg Cortison. Gegenüber der früher üblichen Anfangsdosis von 200 - 300 mg Cortison hat nach H e n c h (81) diese niedrige Dosis den Vorteil, daß als Einleitung der Dauerbehandlung nicht der maximale Cortisoneffekt, sondern eine "suboptimale" Wirkung angestrebt wird, die dann im weiteren Verlauf die notwendige Herabsetzung der Dosis leichter gestaltet. Die Verminderung der Tagesmenge muß nach H e n c h (81) langsam und schrittweise erfolgen, mit dem Ziel, die geringste Steroidmenge zu ermitteln, mit der sich ein befriedigender Zustand des Patienten erhalten läßt. Beim Abbau der Dosis wird man nach H e n c h (81) etwa 5 - 10 Tage um 12,5 mg Cortison bzw. 2,5 mg Prednison zurückgehen, solange die anfangs erreichte Besserung anhält. Eine solche Dauerdosis bewegt sich nach den bisherigen Erfahrungen

sehr oft zwischen 75 - 50 mg Cortison bzw. 15 - 10 mg Prednison täglich. Liegt die Erhaltungsdosis höher als 75 mg Cortison, oder 15 - 20 mg Prednison, so ist nach H e n c h (79) die Gefahr der Nebenwirkungen weit größer als bei geringerer Menge.

Die Einstellung der Erhaltungstherapie kann nach M o l l (117) auf verschiedenen Wegen erfolgen, entweder durch unmittelbare Anwendung der durchschnittlichen Erhaltungsdosis oder durch allmähliche Senkung der anfänglich angewandten Unterdrückungsdosis oder schließlich durch kontinuierliche Steigerung einer Minimaldosis bis zur Erreichung der notwendigen Erhaltungsdosis.

Im ersten Fall wird eine Grunddosis von durchschnittlich 40 - 50 mg Cortison täglich verabfolgt, die in indirekter Anpassung an die Erkrankungsaktivität bei Bedarf temporär um 10 - 50 % erhöht, gelegentlich aber auch erniedrigt wird.

Im zweiten Fall erfolgt innerhalb von 10 - 30 Tagen eine kontinuierliche Reduktion der anfänglich angewandten Unterdrückungsdosis (100 - 150 mg Cortison täglich) auf eine durchschnittliche Erhaltungsdosis zwischen 40 - 50 mg Cortison.

Im dritten Fall wird nach M o l l (117) durch eine allmähliche Steigerung der Minimaldosis die niedrigste zur Erreichung eines befriedigenden Erhaltungseffektes notwendige Dosis bestimmt und regelmäßig angewandt.

Zur Verhinderung einer Herzbeteiligung bei der Steroidbehandlung des rheumatischen Fiebers ist nach H e l w i g (77) eine hoch dosierte Glucocorticoidbehandlung erforderlich. Man gibt täglich etwa 40 - 60 mg Prednison oral; die Reduzierung der Dosis erfolgt erst allmählich nach eingetretener Besserung auf eine Erhaltungsdosis von 10 - 15 mg täglich, die nach H e l w i g (77) wenigstens vier Wochen gegeben werden sollte.

Bei der Steroidbehandlung der c. P. handelt es sich nach H e l w i g (77) um eine rein symptomatische Therapie mit zum Teil ganz ungewöhnlichen Soforteffekten in Hinblick auf die Schmerzfreiheit. Der Erfolg hält aber nur so lange an, wie die Glucocorticoidtherapie fortgeführt wird und ist umso deutlicher, je akuter der Prozeß zur Zeit der Behandlung ist. Im Idealfall sollte nach H e l w i g (77) eine Dauertherapie mit der kleinsten wirksamen Dosis angestrebt werden, was jedoch aus verschiedenen Gründen oft nicht möglich ist, wie z. B. bei chronischem Hypercortizismus oder Verminderung der Ansprechbarkeit, was eventuell eine Dosiserhöhung erforderlich macht;

außerdem bei bereits bestehenden starken Gelenkveränderungen und nicht zuletzt aus finanziellen Erwägungen. In diesem Zusammenhang möchte ich die von H e n c h und K e n d a l l (80) erarbeiteten maximalen Tagestoleranzdosen bei lang dauernder Hormonbehandlung der Arthritis rheumatica anführen, wobei erwähnt sei, daß nach H e n c h und K e n d a l l (80) Dexamethason für diese höchsten Tagesdosen nicht geeignet ist.

	Cortison	Hydrocortison	Prednison oder Prednisolon
Kinder	10	7, 5	2
Jugendliche	10 - 15	7, 5 - 10	2 - 3
Erwachsene Männer	37, 5 - 50	30 - 40	6, 5 - 9
Klimakterische Frauen	20 - 30	15 - 25	3, 5 - 5
Menstruierende Frauen	30 - 37, 5	25 - 30	5 - 6, 5 (mg)

Die Dosierung für die lokale Anwendung der Glucocorticoide richtet sich nach der Größe des zu behandelnden Gelenkes. Während der intraartikulären Hormonapplikation, bei der nach M i e h l k e (116) sich Hydrocortison und Hydrocortisonacetat dem Cortison gegenüber als überlegen erweisen, wird innerhalb von 12 - 24 Stunden der lokale, synoviale Entzündungsprozeß während eines Zeitraumes zwischen zwei Tagen und mehreren Wochen, durchschnittlich etwa acht Tage, vollständig unterdrückt. Die erforderliche Dosis Hydrocortisonacetat beträgt in Abhängigkeit vom Ausmaß des Gelenkraumes nach M i e h l k e (116) für das

Hüftgelenk	35 - 40 mg
Kniegelenk	25 - 35 mg
Schulter-, Ellbogen- und Sprunggelenk	20 - 25 mg
Handgelenk	15 - 25 mg
Acromio- und Sterno- claviculargelenk	15 mg
Kiefergelenk	10 - 15 mg
Fingergelenk	5 - 10 mg

Nach der sachgemäß erfolgten intraartikulären Hydrocortison- oder Prednisoloninjektion kommt es nach V o i t (155) fast stets innerhalb von 6 - 48 Stunden zu dem gewünschten Erfolg, die Schmerzen nehmen ab,

die Schwellung geht zurück und die Beweglichkeit bessert sich. Die Dauer der Besserung ist recht unterschiedlich. Bei schwer entzündlichen Prozessen kann sich nach V o i t (155) der frühere Zustand schon nach 3 - 5 Tagen wieder einstellen. Sehr oft aber läßt sich eine Besserung für 1 - 3 Wochen erzielen. In der Mehrzahl der Fälle von c. P. ist nach V o i t (155) eine intraartikuläre Injektion bei gleichzeitiger Allgemeinbehandlung im Abstand von ein bis zwei Wochen zweckmäßig. Die Injektion kann nach V o i t (155) beliebig oft wiederholt werden, ohne daß die Wirksamkeit abnimmt, oder die Verträglichkeit leidet.

Der Abschluß einer mehrwöchigen NNR-Steroid-Behandlung sollte nach S c h o e n (137) mit ACTH erfolgen. Bezüglich der Dosierung gilt nach M o l l (117) im allgemeinen die Faustregel, die ACTH-Tagesdosis (in Form sechsstündig wiederholter i. m. Injektionen der gewöhnlichen Präparate bzw. 24stündig wiederholter i. m. Injektion eines Depotpräparates) auf ungefähr die Hälfte der benötigten Cortison-Tagesdosis anzusetzen. Bei langsamer (6-8 stündig) i. v. Tropfinfusion von ACTH in physiologischer Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung genügen nach M o l l (117) wesentlich geringere Dosen als bei i. m. Applikation, nämlich 1/10 - 1/5 der sonst benötigten Tagesdosis zur Erreichung einer optimalen Stimulation der NNR-Funktion. Nach S c h o e n (137) sollte an drei oder vier Tagen hintereinander 40 E-Depot ACTH i. m. appliziert werden. Am günstigsten ist nach S c h o e n (137) eine Dauerinfusion mit 5 % Glukose, die über acht Stunden laufen soll. Bei akuten rheumatischen Erkrankungen soll diese Dosis vier bis fünf Tage gegeben werden, dann auf 10 - 15 I. E. pro Infusion abgebaut werden, wobei die verminderte Dosis ebenfalls über einige Tage gegeben werden muß, ehe ein weiterer Abbau erfolgt. Die Erhaltungsdosis liegt nach S c h o e n (137) bei 10 - 30 I. E.; wenn man schließlich völlig abbaut, so sollen Injektionsintervalle von zwei bis drei Tagen eingehalten werden. Man wird die Corticoidtherapie jeweils nach der Indikation mindestens sechs Wochen durchführen.

Am wenigsten Bedenken bestehen nach S c h o e n (137) gegen eine NNR-Steroid-Basistherapie mit der halben Cushing-Schwellendosis und einer darauf gesetzten Schmerztabletten-therapie mit Pyramidon und Phenazetin, Butazolidin oder Salicylsäureverbindungen, wobei diese als Bestandteile

einer Kombinationstherapie niedriger dosiert und dem jeweiligen Schmerzzustand der Tages- oder Schubperiode angepaßt werden können. Nach den Rückfällen bei Absetzen der Therapie und der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei hohen Dosen (60 % nach H e n c h (81*)) ist man neuerdings zur Dauerbehandlung mit kleiner Dosierung mittels intermittierender, kurzbefristeter Behandlungsstöße oder mittels minimaler physiologischer bzw. paraphysiologischer Erhaltungsdosen übergegangen; außerdem hat man Kombinationen mit Salicyl- oder Goldtherapie vorgenommen.

Hier möchte ich zusammenfassend noch eine Tabelle anführen, die abgewandelt nach H e l w i g (77) als Richtmaß für die Dosierung der Glucocorticoide gelten kann.

	Cortison	Hydrocortison	Prednison	Prednisolon	Triamcinolon
Dosis- Vergleich	7	5	1,4	1	0,9 - 0,8
Anfangs- dosis [mg/die]	100	100	30	30	25
Erhaltungs- dosis [mg/die]	12,5-50	12,5 - 50	6-15	5-15	4-12
Cushing- schwelle	50	50	12,5	12,5	10
Handels- formen	Adreson Cortison Jncortin Scheroson	Ficortril Hydrocortison Hydro-Adreson Jncortin	Decortin Di-Adreson Hostacortin Prednison, Dorsch	Decortin-H Deltacortil Di-Adreson-F Hostacortin-H Prednicorm-H Prednisolon, Dorsch Prednisolon, Lentia	Delphicort Valon
Tabletten- dosis [mg/die]	25	25	5	5	4

	6-Methyl- prednisolon	16-Methylen- prednisolon	Para- methason	Dexa- methason	Prednison (rectal)
Dosis- Vergleich	0,3 - 0,8	4,4 - 1,2	0,3-0,4	0,09-0,14	1,4
Anfangs- dosis [mg/die]	10	12 - 40	-	2 - 10	30
Erhaltungs- dosis [mg/die]	2 - 10	3 - 12	-	0,5 - 1,0	5-15
Cushing- schwelle	10	18	6	1,5	17,5
Handels- formen	Urbason Medrol	Decortilen	Monocortin Haldrone	Decadron Dexa-Cortidelt Dexa-Scheronon Fortecortin Millicorten	Rectodelt
Tabletten- dosis [mg/die]	4	6	2	0,5	Supp. 5, 10 30

II. Wirkungen der Grundkörper Cortison und Cortisol

1. Hormonale Veränderungen

Es ist bereits seit Jahrzehnten bekannt, daß die c. P. offenbar eine Beziehung zum Endokrinium besitzt, da eine besondere Häufung dieser Erkrankungsform in der Klimax bei Frauen beobachtet wurde. Die Produktion aller NNR-Steroide steht in enger Abhängigkeit von der Hypophyse, die auf dem Weg über das ACTH stimulierende Impulse auf die NNR ausübt und die Nebennierenvenen zur Ausschüttung von Glucocorticoiden und in geringerem Umfang auch von Mineralocorticoiden veranlaßt.

Zur Aufrechterhaltung eines hormonellen Gleichgewichts (Homoioastase) bedient sich nach K e l l i n g und F i e g e l (92) der Organismus einer Art Reglersystem:

- a) Absinken des Rindenhormonspiegels bewirkt einen Anreiz auf die Hypophyse zur Ausschüttung von ACTH. Unter dessen Einfluß sezerniert die NNR Cortisol, das bis zum Ausgleich des vorherigen Defizits an das Blut abgegeben wird.
- b) Umgekehrt ist ein Zuviel an NNR-Hormon Anlaß, die Hypophyse zu hemmen. Die durch starken Stress unter erhöhter ACTH-Abgabe reversibel hypertrophierende Rinde (progressive Transformation) kann sich nach Sistieren des ACTH-Impulses zur Norm zurückbilden und vorübergehend die Ausschüttung von Cortisol einstellen.
- c) Von außen künstlich zugeführte Corticosteroide können bei geeigneter Dosis und Dauer die Hypophysenausschüttung bis zu einer reversiblen Atrophie (regressive Transformation) der Rinde blockieren. In diesem Zustand ist die NNR allein nicht mehr fähig auf eine Belastung zu reagieren; demnach darf die Corticoidzufuhr nur allmählich entzogen werden; bei einer während der Medikation inkurrent auftretenden Infektion oder einer sich als notwendig erweisenden Operation muß nach K e l l i n g und F i e g e l (92) die Steroiddosis sogar erhöht werden.

Aus seinen Beobachtungen und weiteren Experimenten hat S e l y e (139) die Lehre von der Adaptionskrankheit entwickelt und den Rheumatismus als klassische Adaptionskrankheit dargestellt. Diese Lehre besagt kurz zusammengefaßt über den Wirkungsmechanismus folgendes:

Trifft ein Reiz, ein Stress, an irgendeiner Stelle den Organismus, so

kommt es in der Alarmphase zu einer Ausschüttung von ACTH und einer dadurch bewirkten Bildung von NNR-Steroiden, die den Organismus in den Stand setzen, den Stress zu überwinden. Bleibt die Stresswirkung bestehen, so kann sich ein Gleichgewicht zwischen den aggressiven und defensiven Tendenzen herstellen. S e l y e (139) nennt diese Phase die Widerstandsphase. Bei lang andauerndem und massivem Stress kann aber auch eine Erschöpfung eintreten, so daß die von der Hypophyse ausgehenden Impulse nachlassen und zunächst die Bildung von Glucocorticoiden vermindert wird. Es kommt dann zu einem relativen Überwiegen der Mineralocorticoide und damit zu gesteigerter Entzündungsbereitschaft. S e l y e (139) hat die Wirkung einem anderen Hypophysenfaktor, dem STH zugeschrieben, das vorwiegend zur Ausschüttung von Mineralocorticoiden führt. Jedenfalls läßt sich die S e l y e ' s c h e (139) Lehre der gesteigerten mesenchymalen Reaktion als Folge einer Dyscortie, einem Mißverhältnis zwischen Mineralo- und Glucocorticoiden verstehen. Zur Erzeugung einer Formalin-Arthritis unternahm S e l y e (139) folgendes Experiment: Er entfernte bei Ratten beide Nebennieren und eine Niere und beobachtete dann, daß unter großen Dosen von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) eine Arthritis entstand, wenn das betreffende Gelenk durch eine Formalininjektion in der Nähe des Gelenks vorgeschädigt war. Diese Gruppe von Steroiden, von denen das DOCA das bekannteste ist, hat nach S e l y e (139) enge Beziehungen zum Wasserhaushalt und zur Regulierung des Mineralhaushalts sowie eine geringe Stoffwechselaktivität, während eine zweite Gruppe von NNR-Steroiden, die Glucocorticoide, eine mindestens 10 mal stärkere KH-Stoffwechselaktivität und eine geringere Beeinflussung des Mineral- und Wasserhaushaltes zeigen. Im Gegensatz zu den Mineralocorticoiden besitzen nach S e l y e (139) die Glucocorticoide eine außerordentlich stark dämpfende Wirksamkeit auf die gesteigerte Reaktivität des mesenchymalen Gewebes. Man kann also im Experiment die Formalinarthritis mit Glucocorticoiden, deren wichtigster Vertreter das Cortison ist, beseitigen. DOCA hat nach S e l y e (139) in Bezug auf die mesenchymalen Vorgänge die entgegengesetzte Wirkung, jedoch nur in unphysiologisch hohen Dosen. Es besteht nach S e l y e (139) deshalb kein Antagonismus dieser Hormone und es ist unwahrscheinlich, daß primär eine Disharmonie der NNR-Hormone zu Rheumatismus führt.

Die Aktivierung der NNR durch ACTH, das Corison-ähnlich wirkt, jedoch eine stärkere Wirkung auf den Mineralhaushalt im Sinne des Aldosterons hat, läßt sich nach E i c h h o l t z (47) im Urin nachweisen durch die

Bestimmung der 11-Oxysteroiden als Maß Cortison-ähnlicher Stoffe und der 17-Ketosteroiden als Maß androgener Hormone. Die Ausfallerscheinungen nach pathologischer Zerstörung oder Exstirpation der Nebennieren zeigen sich nach E i c h h o l t z (47) besonders auffällig in der Adynamie der willkürlichen Muskulatur. Die starken Na- bzw. NaCl-Verluste führen unter Umständen zum Versagen der Osmoregulation durch Eindickung des Blutes, Kreislaufstörungen, Neigung zu Wasservergiftung u. a. Außer dem KH-Stoffwechsel wird nach E i c h h o l t z (47) der Fett- und Lipidstoffwechsel von der NNR weitgehend beherrscht. Die Phosphorylierung von Fettsäuren, Traubenzucker und Lactoflavin soll nach E i c h h o l t z (47) unter dem Einfluß der NNR stehen, jedoch ist diese Ansicht nicht unbestritten.

Die durch künstlich zugeführte Coricosteroide ausgelöste Atrophie der NNR - von I n g l e und K e n d a l l (88) zuerst festgestellt - kann beträchtlich sein. Histologisch findet sich das Bild der regressiven Transformation mit Erhaltensein der subkapsulären Rindenschichten wie nach Hypophysektomie. Unter Cortisongabe vermindert sich nach K u e m m e r l e (103) die Ausscheidung der 17-Ketosteroiden. In Ruhe wirkt jede Dosis Cortison, welche die physiologische überschreitet, hemmend auf die Hypophyse, also Dosen über 40 mg Cortison. Die perorale Verabreichung hemmt nach K u e m m e r l e (103) wegen ihrer stoßweisen Wirkung weniger als die i. m. Gaben. Injiziert man Ratten sieben Tage lang 2,5 - 5 mg Cortison täglich, dann beträgt nach H o l u b (84) der ACTH-Gehalt der Hypophyse nur noch 41 %.

Am 10. Tag war der ACTH-Gehalt erst wieder auf 58 % angestiegen. H o l u b (84) nimmt an, daß die ACTH-Synthese gestört ist. Das Gewicht der Nebennieren bleibt während der ganzen 10 Tage nach Absetzen des Cortisons gleich niedrig. Die sich wieder anfüllende Hypophyse speichert ihr neu gebildetes ACTH. Auf eine Belastung (Verbrennung) gibt sie nach H o l u b (84) deutlich weniger ACTH ab als die Kontrollen. Bei einer anderen Versuchsanordnung (Ratten) normalisiert sich nach K r a c h t (100) schon 36 - 96 Stunden nach Beendigung einer 23tägigen Prednisolongabe von täglich 0,4 mg auf 100 g Körpergewicht das Kernvolumen der Fasciculata. In den folgenden Tagen steigt dieses Kernvolumen sogar über die Norm an. Trotz dieser Kernzunahme ist aber auch nach 22 Tagen das normale NN-Gewicht noch nicht erreicht. Bei Versuchen von K r a c h t (100) an Meerschweinchen vergröß-

serte sich das Kernvolumen erst um den fünften bis siebten Tag nach Abbruch einer Cortisonbehandlung und erreichte erst um den zwölften Tag eine übernormale Größe. Besonders wichtig ist nach K r a c h t (100) der Nachweis, daß diese Kernschwellung auch mit einer echten, vermehrten Leistungsfähigkeit auf eine Belastung einhergeht. Um den zwölften Tag nach Beendigung der Cortisonbehandlung ist nach K r a c h t (100) das Meerschweinchen imstande, auf einen Reiz (Diphtherietoxin) mit einer stärkeren Cortisolbildung zu reagieren als unter normalen Umständen. Die Annahme von K r a c h t (100), daß die kombinierte Behandlung mit Cortison und ACTH den ACTH-Gehalt und die Reaktionsfähigkeit des HVL auf eine Belastung erhöht, läßt sich nach H o l u b (84) an Ratten nicht stützen. Trotz zusätzlicher ACTH-Gabe sinkt der ACTH-Gehalt der Hypophyse bei Cortison-behandelten Tieren gleich stark wie ohne ACTH-Gabe, auch die Ansprechbarkeit auf die Belastung bleibt nach H o l u b (84) gleich schlecht. Die Verabreichung von ACTH stellt zwar nach K i l l e y (95) das normale Reaktionsvermögen der NNR wieder her, hat aber keinen Einfluß auf die endogene ACTH-Bildung. Vergleicht man ACTH-Einheiten mit Cortison in mg, dann sind nach K i l l e y (95) die zytoplasmatischen Veränderungen an den Basophilen des HVL unter ACTH stärker ausgeprägt. Wenn nur 1 - 3 Tage mit 100 mg Cortison behandelt wird, dann ist der HVL histologisch normal. Ab dem 3. Behandlungstag zeigt sich nach K u e m m e r l e (103) ein degranuliertes und cyanophiles Protoplasma. Auch nach ACTH-Behandlung besteht daher die Gefahr der Rin deninsuffizienz. Große Dosen von ACTH oder Cortison hemmen bei Mensch und Tier nach K u e m m e r l e (103) die Aufnahme von I^{131} im Plasma, hemmen die Abgabe von Schilddrüsenhormon und senken die Höhe des eiweißgebundenen Jod im Plasma. Da Cortisongaben die Reaktion der Schilddrüse bei hypophysektomierten Kaninchen auf exogene Gabe von TSH (thyreotropes Hormon) nicht ändern, nimmt H a r r i s (73) an, daß die Rindenhormone die Abgabe von TSH im HVL hemmen. Die Wirkung des Cortisons ist aber keineswegs klargestellt, denn eine länger andauernde Steroidbehandlung vergrößert nach I n g l e (88) die Schilddrüse, erhöht das Epithel und fördert die strumigenen Eigenschaften des Thiouracils. Es wird daher eine Hemmung der Verwertung des Schilddrüsenhormons im peripheren Gewebe diskutiert. Ein sicherer Einfluß auf die Keimdrüsen wurde nicht festgestellt. 5 mg Cortison pro Tag ändern innerhalb von

20 Tagen nach Ingle (88) das Gewicht von Hoden und Prostata bei Ratten nicht. Bei der Frau tritt jedoch gelegentlich nach Ingle (88) eine Verschiebung der Menstruation oder eine Amenorrhoe auf; beim Mann eine Abnahme der Libido und Potenz.

2. Stoffwechselveränderungen

a) anorganische

Natrium- und Wasserhaushalt

Pitts (121) nimmt an, daß die Rindenhormone die Rückresorption von Na in die distalen Tubuli fördern, wobei aus den Tubuluszellen K, NH_4 oder H⁺-Ionen gegen Na-Ionen ausgetauscht werden. Die Hormone haben jedoch nur einen modifizierenden Einfluß auf bestimmte basale Vorgänge. Sie wirken nach Pitts (121) auf alle Zellen des Körpers ein und sind entscheidend an der Aufrechterhaltung der Elektrolytverteilung, besonders von Na und K zwischen Intra- und Extrazellularraum beteiligt. Cortisol und Cortison fördern nach Pitts (121) bei Überdosierung die Ausscheidung von Na und Cl und normalisieren die Verteilung zwischen Intra- und Extrazellularraum. Man spricht nach Conn (38) von einem kompetitiven Antagonismus zwischen Steroiden und der Zellmembran. Cortison und Cortisol scheinen nach Thorn (151) direkt in die Sekretion einzugreifen und eine Abgabe von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem HVL zu hemmen.

Raisz (124) nimmt an, daß Cortisol die Permeabilität der Zellmembran des distalen Tubulus für Wasser vermindert und dadurch die Diurese steigert. Diese Diuresesteigerung läßt sich auch beim gesunden Menschen nach Raisz (124) unter 200 - 300 mg Cortisol pro Tag nachweisen, wenn gleichzeitig eine Wasserbelastung vorgenommen wird.

Cortisol kann nach Kuemmerle (103) auch Na-diuretisch wirken. Er nimmt an, daß Cortison eine Verschiebung von Na aus den Zellen in die extrazelluläre Flüssigkeit und damit einen Anstieg der Na-Konzentration im Plasma bewirkt, die dann mit einer vermehrten Na-Ausscheidung beantwortet wird. Über die Hemmung der Ausschüttung von ADH durch Cortison ist nach Kuemmerle (103) auch eine selektive Wasserdurese bei Ödempatienten mit niedriger Na-Konzentration im extrazellulären Raum möglich. Auch Corticotropin (ACTH) hemmt nach Kuemmerle (103) die Ausscheidung von Na, Cl und

Wasser in wechselndem Maße. Eine Speicherung von Kochsalz und Wasser erfolgt nach T h o r n und F o r s h a m (151) meist nur zu Beginn einer Corticoiddauerbehandlung. Nach etwa 10 Tagen wird die Retention aus-
glichen und kann schließlich auf einem kleineren Pegel persistieren. Die Na- und Wasserantidiurese durch ACTH scheint größer, als dem ausge-
schütteten Cortisol entspricht. Die jetzigen ACTH-Präparate, die weit-
gehend frei sind von HHL-Hormon, sollen weniger wasserretinierend wir-
ken als die früheren.

Cortison bewirkt nach B o l a n d (20) bei den niedrigsten Dosen eine
Dickenzunahme der Granulombeutelwand. Sowohl Prednisolon als auch
Cortison senken nach B o l a n d (20) in niedrigen Dosen den Na-Spie-
gel im Serum und führen zu einer Erhöhung der Na-Konzentration des
Exsudats im Granulombeutel. Durch niedrige Prednisolondosen wird nach
B o l a n d (20) die Elektrolytkonzentration im Exsudat stärker beein-
flußt als durch Cortison. Bemerkenswert ist nach B o l a n d (11), daß
zum Unterschied von Cortison durch höhere Prednison Dosen die Na-Kon-
zentration im Exsudat herabgesetzt und durch sehr hohe Prednison Dosen
(25 mg/kg) wieder erhöht werden konnte.

Kaliumhaushalt

Nach P e c h e t (120) erhöhen alle Rindensteroid e die K-Ausscheidung.
Im kurzfristigen Versuch steigt nach P e c h e t (120) bei 150 - 280 mg
Cortisol per os die K-Ausscheidung für einige Tage an, um sich dann
wieder zu normalisieren. Der Verlust ist geringer als der des Stickstoffs,
so daß ein Teil des aus dem Stoffwechsel anfallenden K zur Glykogensyn-
these verwendet wird. Bei fortgesetzter Gabe von 100 mg/die und mehr
wird nach P e c h e t (120) die Bilanz nach etwa 7 Tagen negativ, und
das Serum-K fällt ab. G o o d (68) erklärt sich die physiologische und
therapeutische Wirkung des Cortisons mit einer Einwirkung auf den Quo-
tienten der Blutelektrolyte und Lipide. Cortison führt nach G o o d (68)
zu einer hypochlorischen, alkalotischen Hypokaliämie. Die Hypokaliämie
soll analog einer Sympathikusreizung wirken, sie steigert die Oxydations-
prozesse im Muskel- und Nervengewebe. Beim Rheumatismus entsteht
der Schmerz nach der Auffassung von G o o d (68) im Muskel durch ver-
minderte Durchblutung und Hypoxie, d.h. es entsteht ein K-Überschuß
in den myalgischen Stellen. G o o d (68) behauptet: " Cortison wirkt

schmerzstillend durch Beseitigung dieses relativen K-Überschusses. Ist die Cortisondosis zu hoch, dann kommt es zur Hypokaliämie und zum Cushing-Syndrom."

Verschiedene Elektrolytverschiebungen

Nach P e c h e t (120) erhöhen bis 150 mg/die per os die CA-Ausscheidung im Urin nicht signifikant, bis 250 mg/die steigt sie innerhalb weniger Tage deutlich an; sie ist nach P e c h e t (120) ein Maß für den Verlust an Knochensubstanz. Die Phosphorausscheidung erhöht sich nach P e c h e t (120) nicht sicher, die des Schwefels etwas.

Im Plasma fällt nach P e c h e t (120) unter Cortisol K ab, Na PO_4 und Ca verhalten sich wechselnd.

b) organische Stoffwechselveränderungen

Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Glucocorticoide Wirkung

Die Wirkung der Steroide auf den KH-Stoffwechsel ist komplexer Natur. Die Wiederherstellung der KH-Bestände des Organismus in der Rindeninsuffizienz, die Vermehrung des Leberglykogens des hungernden Tieres, die Erhöhung der Zuckerausscheidung beim künstlich teilpankreatotomierten Tier oder der Phlorrhizindiabetes wird nach C o n n (38) erreicht durch eine vermehrte Bildung von Glukose aus Eiweiß und wahrscheinlich aus Fett. Die Erhöhung des Glykogens in der Leber der adrenaletomierten, mit Glukose gefütterten Ratte ist der wichtigste Test zur Prüfung der glucocorticoiden Wirkung eines Steroids. An der exzessiven Glykogenanhäufung in der Rattenleber (300 - 400 fach) ist nach K o b e r n i c k (97) auch eine Hemmung des Glykogenabbaus beteiligt. Der mit großen Reserven ausgestattete KH-Haushalt des gesunden Menschen erleidet nach B o l a n d (19) selten eine Dekompensation. 100 - 200 mg Cortison pro Tag führen nach B o l a n d und H e a d l e y (22) nur unter Glukosebelastung zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage, die zum Teil beim Gesunden an der diabetischen Blutzuckerkurve sichtbar ist. Im Leberglykogentest ist nach B o l a n d (14) Cortisol das aktivste physiologische Glucocorticoid. Cortison wirkt ein Drittel schwächer. Bei funktionstüchtiger NNR unterscheidet sich nach B o -

l a n d (16) die Wirkung des ACTH nicht von der des Cortisol. Die Glykogenbildung in der Leber unter Glukosegabe bei NN-losen Tieren ist nach H e l w i g (77) unabhängig von der DOC-Wirkung auf die Phosphorylierung; sie stellt eine reine Glucocorticoidwirkung dar. Das Cortison hat nach L u k e n s (109) daneben eine die KH-Verwertung in gewissen Phasen hemmende Wirkung im Sinne einer Speicherung von Glukose, Oxydation zu Kohlendioxyd und Wasser sowie einer Umbildung zu Fett und Eiweiß.

Diabetogene Wirkung

Eine kontrainsuläre Wirkung zeigt sich nach H e l w i g (77) in der Verminderung der Insulinempfindlichkeit. Dies führt bei lang anhaltender Überdosierung bei hungernden oder adrenalectomierten Organismen zum Insulin-resistenten Steroiddiabetes bzw. es kann nach H e l w i g (77) ein vorhandener Diabetes dahingehend verschlechtert werden, daß er auf Insulin nicht mehr anspricht. Nach M e i e r , G r o ß und D e s a u l l e s (114) ist es schwierig, einen manifesten Diabetes durch NNRH hervorzurufen. Im klassischen Experiment benützten L o n g und Mitarbeiter (zit. 103) teilpankreatektomierte Ratten, wobei die Entwicklung des Diabetes mit hydropischen Veränderungen in den Inselzellen einhergeht. Beim Gesunden steht das Inselzellsystem im funktionellen Gleichgewicht mit der NNR. Dieser Zustand wird jeweils, den Erfordernissen entsprechend, zugunsten des einen oder anderen Teiles verschoben. Die diabetogene Wirkung der Glucocorticoide beruht nach H e l w i g (77) in erster Linie auf einer Gluconeogenese aus Eiweiß, außerdem kommt es zur Hemmung der Glukosenutzbarmachung in der Peripherie sowie zu einer Herabsetzung der Nierenschwelle für Glukose und zu einer Hemmung der Phosphorylierung. Die fördernde Wirkung des Cortisons auf die Gluconeogene und seine hemmende Wirkung auf die periphere Nutzung der KH führt nach L u k e n s (109) zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Dieser Vorgang wird von mehreren Hormonwechselwirkungen beeinflusst. Nach J u l e s z (zit. 77) spielen dabei fünf Hormonsysteme eine Rolle: das insuläre System, der kontrainsuläre Faktor, des HVL, die Gluco- und Mineralocorticoide der Nebenniere, das Adrenalin des MNM und das Thyreotropin, Thyroxin-System. P o t t e n e g e r

(zit. 77) ist der Meinung, daß der Zusammenhang der verschiedenen Drüsen miteinander dadurch zum Vorschein kommt, daß dieselbe Organfunktion durch mehrere Drüsen beeinflußt wird, als ob die Natur nie zulassen würde, daß eine wichtige Verrichtung von einem einzigen Organismus abhängt. Durch Verabreichung von Cortison bringt man das Übergewicht der zum kontrainsulären System gehörenden Glucocorticoide zum Vorschein, und dies führt nach H e l w i g (77) zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels. D e m o l e und F a b r e (zit. 77) begegneten bei erheblichen Cortisondosen (täglich 1 - 3 g) einer bedeutenden, jedoch vorübergehenden Erhöhung des Blutzuckerspiegels, während sie bei Anwendung der üblichen Dosen in Fällen von chronischem Rheumatismus eine stärkere Erhöhung des Blutzuckerspiegels nicht häufig beobachten konnten.

Eiweißstoffwechsel

Von größter Bedeutung sind die Beziehungen der Glucocorticoide zum Eiweißstoffwechsel. Aus der Tatsache, daß die Erhöhung des KH-Stoffwechsels zum Teil auf Kosten des Eiweißhaushaltes geht (Gluconeogenese), ergibt sich nach K a i s e r (91), daß die Glucocorticoide eine eiweiß-katabole Wirkung haben. Als Folge des vermehrten Eiweißabbaus steigt nach C o n n (38) die Ausscheidung des Stickstoffs, des Kreatinins und der Harnsäure an. 100 mg Cortison pro Tag machen im allgemeinen noch keine negative N-Bilanz, 150 - 200 mg/die erhöhen nach C o n n (38) die N-, Kreatinin- und Harnsäureausscheidung jedoch innerhalb weniger Tage deutlich, ebenso auch 40 - 150 I.E. ACTH. Dieser Katabolismus läßt sich nach M a t h i e s o n, H e n c h und K e n d a l l (113) durch reichliche Eiweißzufuhr ausgleichen. Auch eine Gabe von Kochsalz soll die N-Ausscheidung drosseln. Gleichzeitig hemmen die Glucocorticoide aber nach K a i s e r (91) in noch stärkerem Maße die Eiweißsynthese, so daß ihnen auch eine antianaboler Effekt zukommt. Bei Verabreichung eines NNR-Hormons kann daher nach K a i s e r (91) die N-Bilanz negativ werden, insbesondere dann, wenn die Grundkrankheit schon zu Eiweißverlust führt. H e l w i g (77) erklärt sich die Hypoglykämie-neigung bei NNR-Insuffizienz aus dem Fehlen der Neoglukogenese aus Eiweiß in der Leber. Die proteinkatabole Glucocorticoid-Wirkung wird nach

H e l w i g (77) durch die proteinanabole Wirkung der NNR-Androgene normalerweise kompensiert. Eine Störung des physiologischen Gleichgewichts beider Komponenten wirkt sich entsprechend aus, kann aber auch therapeutisch genutzt werden.

Fettstoffwechsel

Einwirkungen der Glucocorticoide auf den Fettstoffwechsel sind noch weitgehend unklar. Daß jedoch solche bestehen müssen, geht nach H e l w i g (77) aus der charakteristischen Fettverteilung bei NNR-Überfunktion bzw. Überdosierung der Glucocorticoide (Morbus Cushing) hervor. H e l w i g (77) nimmt eine Hemmung der Fettbildung aus KH an. Ein Faktor, der für die Pathogenese des Gelenkrheuma eine Rolle spielt, ist nach G o o d (68) die relative Hypercholesterinämie. Auch sie wird durch Cortison, das den Quotienten Cholesterin/Phosphorlipide zugunsten des letzteren verschiebt, im günstigen Sinne beeinflusst, denn damit wird eine Gefäßerweiterung, eine verbesserte Durchblutung und eine Ausschwemmung des überschüssigen Kaliums erreicht. Erhöhte Glukoneogenese, vermehrte Fettverbrennung, verstärkter Eiweißabbau und vermehrte Harnsäure- und Kreatininausscheidung, die nach Cortison-Gaben auftreten, finden nach G o o d (68) so ihre natürliche Erklärung. Auch der Einfluß der Cortison-Gabe auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird durch die Verschiebung dieses Lipoidquotienten erklärt (68).

3. Antiphlogistische Wirkung

Unter den zahlreichen pharmakologischen Wirkungen der Corticoide ist die antiphlogistische Eigenschaft die therapeutisch wichtigste. Nach H o l l a n d e r (83) ist der entzündungshemmende Effekt der Glucocorticoide an eine bestimmte chemische Ringstruktur gebunden, die durch nachfolgende Eigentümlichkeiten charakterisiert ist:

1. OH-Gruppe an C₁₇
2. Doppelbindung zwischen C₄ und C₅
3. O in Doppelbindung an C₃
4. O in Doppelbindung bzw. OH-Gruppe an C₁₁
5. OH-Gruppe - frei oder verestert - an C₂₁

Cortison und ACTH verhindern nach T a u b e n h a n s (150) die Reaktion des Mesenchyms auf eine Reihe von schädigenden Einflüssen. Injektion von Terpentin, Formaldehyd, Dextran subcutan, Implantation von Zellwolle, Einwirkung von Hitze sowie Injektion von Bakterien werden nach T a u b e n h a n s (150) im Tierexperiment je nach der Dosis bzw. Menge dieser Substanzen mehr oder weniger reaktionslos ertragen. Jede zelluläre entzündliche Reaktion kann nach H e n c h und K e n d a l l (80) unterdrückt werden. Wenn der Reiz stark genug ist, entstehen tiefe Nekrosen. Es wurden spezielle Verfahren entwickelt, um die antiphlogistische Wirkung leichter prüfen zu können. So wird die S e l y e ' sche (138) Granulomtasche oder die durchsichtige Kammer am Rattenohr nach A l l i s o n (zit. 103) zur Austestung der neuen Steroide verwendet. Tierversuche von S e l y e (138) mit der Granulom-Taschentechnik zeigten, daß man Nekrosen und Entzündung durch ein reizendes Agens (z. B. Crotonöl) trennen kann. Hydrocortison z. B. hemmt nach S e l y e (138) selektiv die Entzündungswirkung, verhindert jedoch nicht die Nekrosen. Das spricht gegen die verbreitete Auffassung, daß Hydrocortison eine schützende Barriere um die Zellen aufrichtet und so pathogene Wirkstoffe fernhält; es schwächt nach S e l y e (138) ganz im Gegenteil die isolierende Wirkung von Reizstoffen, die solche Schutzwälle provozieren, deutlich ab. Wenn Cortison erst nach der Bildung von Granulationsgewebe gegeben wird, dann bleibt diese nach T a u b e n h a n s (150) erhalten. Dem widersprechen Befunde von H e n c h und K e n d a l l (80), nach denen sich durch NNRH die Plasmazellen und Lymphozyteninfiltrationen der Synovia bei der c. P. zurückbilden. Am Ort der Entzündung ist nach H e n c h und K e n d a l l (80) die Ansammlung aller zellulären Elemente nach NNRH-Gabe vermindert: der polymorphkernigen Leukozyten, Makrophagen, Mastzellen, Plasmazellen, Gewebshistozyten und Fibroblasten. Der Einfluß der NNRH auf das proliferierende Mesenchym ist nach E n g e l (49) viel stärker als auf das ruhende. Aber auch das ruhende Mesenchym wird geschädigt. Nach einer hochdosierten Cortison- oder Prednisolonbehandlung der unbelasteten Ratte zeigen nach E n g e l (49) die Gewebshistozyten

ein zelluläres Ödem und Zeichen der Degeneration, die Kapillarwände eine seröse Durchtränkung. Die stärkste Wirkung ist nach Carstensen (33) gegen das undifferenzierte Mesenchym gerichtet. Die Fibroblastenbildung soll extrem gehemmt werden. Der Mechanismus dieser antiphlogistischen Wirkung ist nicht sicher bekannt.

Im Experiment findet man durch NNRH nach Carstensen (33) eine Hemmung der Hyaluronidase mit Abnahme der Hyaluronsäure, nach Ingle und Kendall (88) eine Hemmung der Synthese der Bindegewebsgrundsubstanz, eine Verminderung der Wirkung des Profibrinolysins und eine Hemmung der Menkin'schen (115) Polypeptide. Freies Hydroxycholin, der wichtigste Bestandteil des Kollagens, nimmt nach Ingle und Kendall (88) zu, so daß wahrscheinlich weniger Kollagen gebildet wird.

Der Stoffwechsel der Sulfomucopolysaccharide wird nach Schiller und Dorfman (133) durch Cortison im Sinne einer Hemmung des Einbaus von radioaktivem Sulfat (S^{35}) in die Chondroitinschwefelsäure beeinflusst, wie zahlreiche in vitro- und in vivo-Untersuchungen von Embryonalgewebe, Knorpel- und Granulationsgewebe nach Ragan (123) zeigen. Weitere Untersuchungen von Schiller und Dorfmann (133), die zum Teil mit S^{35} -Sulfat und C^{14} -Acetat durchgeführt wurden, haben ergeben, daß die Hemmung des S^{35} -Einbaus durch Cortison und Hydrocortison einer Verzögerung der Umsatzgeschwindigkeit der Sulfomucopolysaccharide im Bindegewebe entspricht. Fallet und Lagier (53) sowie Kodicek und Loewi (99) haben jedoch keine Hemmung des S^{35} -Einbaus nach Cortisoneinwirkung und erhebliche Unterschiede zwischen dem Wirkungsmechanismus des Cortison und Hydrocortison festgestellt.

Nach Moon (118) zeigt sich immer mehr, daß schon die erste Phase der Entzündung, die in einer Schwellung und Zerreißung der Kapillarendothelien, in einem Austritt von Serum, Leukozyten, Lymphozyten und Makrophagen durch die Wunddefekte besteht, beeinflusst wird. Cortison verhindert nach Moon (118) die Adhärenz der Leukozyten an der Ge-

fäßwand und die Zerreißung derselben. Die Exsudation und der Zellaus-
tritt bleiben minimal. M e n k i n (115) vermutet, daß die Steroide
eine direkte Wirkung auf die Endothelzellen und die Leukozyten haben,
indem diese auf nicht bekannte Weise gegen diffusible Spaltprodukte
von Gewebs- und Plasmakomponenten geschützt werden.

Auch die Reaktion gegenüber Bakterien und Toxinen wird nach M e n -
k i n (115) verändert: die lokale und allgemeine Ausbreitung der In-
fektion wird begünstigt, die entzündliche Abgrenzung des Herdes bleibt
aus, die Erreger vermehren sich an Ort und Stelle und gelangen in die
Blutbahn. Die Schwankung der Infektionsabwehr ist nach B a s c h i e -
r i (1) im Experiment ausgesprochen abhängig von der Dosis und der
Dauer der Steroidbehandlung. Bei starker Hemmung der zellulären und
hormonalen Abwehr reicht die bakterizide Wirkung der Antibiotika zur
Infektionsbekämpfung nicht aus. Ausbreitung von Infektionen beim Men-
schen sind von B a s c h i e r i (1) unter längerer Gabe von über
50 mg Cortison oder 20 mg Prednison beobachtet worden. Cortison hemmt
nach H e c h t e r (74) allergisch-hyperergische Reaktionen und Ent-
zündungen, wenn diese durch zellgebundene Antikörper hervorgerufen sind.
Die Vereinigung von Antigen und Antikörper in der Zelle wird nach H e c h -
t e r (74) nicht verhindert; er nimmt an, daß die dadurch entstehenden
Histamin-ähnlichen Substanzen in geringerem Maße anfallen. Dadurch wird
die Schwellung der Zellen und die entzündliche Reaktion der Umgebung ver-
mindert. Vielfach wird als Mitursache der Infektionsausbreitung auch die
Hemmung der Antikörperbildung angesehen. Man darf beim Menschen nach
G e r m u t h (65) die Verminderung der Antikörperbildung nicht als
Erklärung für die antiallergische Wirkung heranziehen.

Cortison und ACTH können nach G e r m u t h (65) auch die Reaktionen
auf die Injektion von Endotoxinen verstärken. Das Schwarzmänn' sche
Phänomen wird verschieden beeinflußt, es wird gehemmt, wenn Cortison
oder ACTH kurz vor der i.v. Injektion des Toxins injiziert wird, es
wird verstärkt, wenn über längere Zeit mit Cortison vorbehandelt wurde.
Die vermehrte Gefäßbrüchigkeit bei Übermaß an Hormongabe und ihre
Schäden am Glomerulus (Thrombosierung, aneurismatische Erweiterungen,
Rupturen) von Kaninchen nach hohen Cortisondosen zeigen nach G e r -

m u t h (65) zusammen mit dem veränderten Ablauf des Schwarzmann'schen Phänomens, daß Cortison unter bestimmten Bedingungen Gefäßschäden und Gewebereaktionen eher begünstigt als verhindert. Diese Beobachtungen sind für die Erklärung des Pseudorheumatismus und des malignen Hypercortisonismus besonders wichtig.

Nach E i c h h o l t z (47) umfaßt die Entzündungshemmung der Glucocorticoide eine ganze Reihe von in der Peripherie am Wundmodell darstellbaren Einzelvorgängen und betrifft nahezu den Gesamtablauf aller lokalen, seperativen, vom Organismus eingeleiteten Maßnahmen. Dabei zeigen sich nach E i c h h o l t z (47) folgende Verhältnisse:

Gefäßabdichtung mit

Hemmung der Leukodiapedese und des Sérumaustritts (Ödem, Exsudat)

Hemmung der Neueinsprossung von Kapillaren

Hemmung der Bildung von Menkin-Stoffen

Hemmung der Neubildung von Bindegewebe und der Wundgranulation

Herabsetzung der Wundtemperatur

Zusammengefaßt gehen nach E i c h h o l t z (47) unter der Beeinflussung wirksamer Corticoiddosen die Haupteigenschaften der Entzündung Dolor- Rubor- Calor - Tumor verloren.

Die Schmerzherabsetzung oder Analgesie ist nach E i c h h o l t z (47) vor allem dem antiödematösen Effekt der Glucocorticoide zu verdanken, da mit dem Wegfall von Infiltrationen und Ödemen jene Verdrängungs- und Blockierungserscheinungen unterbleiben, die sonst zu mangelhafter Sauerstoffversorgung des Gewebes und damit zur Schmerzauslösung beitragen. Nach K e l l i n g und F i e g e l (92) sind bei "anergischer" Ausgangslage sicher die körpereigenen Reaktionen begrenzt. In Abhängigkeit von der Qualität der zugeführten Glucocorticoide läßt sich nach K e l l i n g und F i e g e l (92) eine weitgehende Unterdrückung der Antikörperbildung erreichen. Nach S c h l e i f f a r t h (135) gelingt jedoch unter dem Einfluß von Glucocorticoiden in therapeutisch üblichen Dosen eine Unterdrückung der Antikörperproduktion nur unvollkommen; daher liegt es näher anzunehmen, daß - ähnlich der klinischen Beeinflussung schwerer Vergiftungen - der Effekt unter anderem dadurch zustande

kommt, daß die Reaktionsintensität des Mesenchyms direkt beeinflußt wird. Nach W o o d m a n s e y (159) fangen die Glucocorticoide bei geeigneter Dosierung jene Reaktionsspitzen ab, die zur Übersteigerung der Abwehrvorgänge führen könnten. Unschwer ist nach W o o d m a n s e y (159), insgesamt gesehen, der antiphlogistische, antiexsudative und analgetische Effekt der Corticoide klinisch bei Rheumatikern nachweisbar. Ferner nahm W o o d m a n s e y (159) einen positiven Gefäßeffekt von thermoregulatorischen Mechanismen an. Die Glucocorticoide können als symptomatische Therapeutika in einer gewissen Beziehung doch kausal wirken, indem sie die entzündlichen zellulären Reaktionen, die im ganzen Gewebe auftreten, z. B. im Myocard oder in der Synovia, teilweise unterdrücken und damit die Spätfolgen (Narben) verhindern.

Pathologisch-anatomisch beruht die therapeutische Wirkung der Cortisonpräparate nach D o n a t (44) auf einer Resorption des entzündlichen Gelenkexsudats und einer Rückbildung der dort lokalisierten, entzündlichen Granulation.

So gut gesichert die Tatsache einer mesenchymalen Entzündung unter der Wirkung hoher DOCA-Dosen und Kochsalzbelastung ist, so wenig klar ist auch heute noch der Entstehungsmechanismus. Überblicken wir deshalb noch kurz die notwendigen Faktoren:

1. Doca muß nach E i c h h o l t z (47) in hohen Dosen, die das 10 - 100 fache der Erhaltungsdosen der adrenalectomierten Ratte ausmachen, zugeführt werden. Die Anwendungsart spielt keine wesentliche Rolle. Schon früher wurde erwogen, ob die beobachteten Schäden nicht Ausdruck einer allergischen Reaktion auf das zugeführte Hormon darstelle. Tatsächlich kann die DOCA-Entzündung nach G u i l l e m i n und F o r t i e r (zit. 47) durch das Antihistaminicum Phenergan unterdrückt werden. Andererseits fanden C a u g h e y und C o y (34) eine sichere Exazerbation einer primär chronischen PA. bei einem Addisonpatienten während der Behandlung mit DOCA, die durch gleichzeitige Phenergangabe nicht verhütet werden konnte. Unter den übrigen NNR-Hormonen kommen nach E i c h h o l t z (47) nur dem 11 dexoxy - 17 hydroxy-Corticosteron (Compound S nach Reich-

stein) analoge entzündungserregende Eigenschaften zu wie dem DOCA. S e l y e (138) konnte mit diesem Steroid sogar noch schwere Gefäß-Herz- und Nierenschäden erzeugen. Für S e l y e (138) war dieses Ergebnis deshalb so wichtig, weil er der Gewebsschädigung durch DOCA allgemein pathogenetische Bedeutung beimaß und auf dem DOCA-Schaden seine Theorie von der Adaptionskrankheit aufbaute. Diese Beweisführung wurde aber schon deshalb nicht allgemein anerkannt, weil DOCA nach E i c h h o l t z (47) wahrscheinlich kein natürliches Rindensteroid ist und bis heute nur einmal in kleinsten Mengen in der Nebenniere nachgewiesen wurde. Compound S hingegen kommt in ansehnlichen Mengen in den Nebennieren vor. Interessant scheint, daß beide Steroide nach E i c h h o l t z (47) eine ausgesprochen überwiegende Wirkung auf den Wasser- und Salzhaushalt ausüben. Die Störung des Elektrolyt-Gleichgewichts scheint nach E i c h h o l t z (47) in der Pathogenese des DOCA-Schadens von wesentlicher Bedeutung zu sein.

2. Eine Belastung mit Kochsalz, nach E i c h h o l t z (47) am zweckmäßigsten in Form einer 1 %-igen NaCl-Lösung, ist die zweitwichtigste Versuchsbedingung zur Erzeugung der DOCA-Entzündung. S e l y e (138) hat nachgewiesen, daß Ratten unter Na- und Cl-freier Diät sonst tödliche Herz- und Nierenvergrößerungen und keine entzündlichen Infiltrate an Herz und Gefäßen entwickeln. Ausschließliche Belastung der Ratte mit großen Kochsalzmengen genügt andererseits auch nicht. Es bedarf nach S e l y e (138) zur Na- und Cl-Retention im Gewebe jedenfalls der Mitwirkung des Hormons.
3. Ferner ist nach E i c h h o l t z (47) die durch DOCA-Gabe bewirkte Hypokaliämie als pathogenetischer Faktor in Betracht zu ziehen. D a r r o w und M ü l l e r (zit. 47) konnten durch Kaliumzufuhr im Trinkwasser die Myocardschäden unter DOCA-Belastung verhindern.
4. Auch die blutdrucksteigernde Wirkung des DOCA ist für die Gewebsschäden verantwortlich gemacht worden. L i e b g o t t (106) hält diesen Mechanismus für weitgehend gesichert, da sich die Periarteritis des Rattenmesenteriums durch partielle Arterienligaturen im

betreffenden Gefäßarsenal verhindern läßt. Die Hyalinose von Arterien-Intima und Arteriolen sowie die Gefäßgebundenheit entzündlicher Infiltrate spricht nach Liebgott (106) ebenfalls für einen primären Hypertonus mit sekundär degenerativen und entzündlichen Gefäß- und Gewebsveränderungen.

5. Eine Reihe begünstigender, nicht aber obligater Faktoren mögen vielleicht zur Klärung der Pathogenese der DOCA-Entzündung beitragen: Zusätzliche Kälte-Exposition verstärken nach Selye (138) die polyarthritischen Veränderungen. Eine wichtige Rolle wurde der Begleitinfektion beigemessen. Der Einwand Harrisons (zit. 47), daß für die Resultate Selyes (138) eine Infektion verantwortlich sei, konnte allerdings durch Uehlinger und Siebenmann (153) damit entkräftet werden, daß auch unter Streptomycin-Schutz eine DOCA-Entzündung erzeugt werden konnte. Haour (72) beobachtete bei seinen mit DOCA und NaCl belasteten Ratten häufiger Arthritiden, wenn er ihnen am 14. Versuchstag Streptokokken injizierte.

Wichtiger ist zweifellos die Beobachtung von Pironski und Akert (zit. 47), daß die doppelseitige Adrenalektomie unter dem operativen Eingriff zu den stärksten Gelenkveränderungen führte. Die günstige Beeinflussung der primär c. P. durch ACTH, Cortison und Compound F legt es nach Eichholtz (47) nahe, in der Nebenniere einen entzündungshemmenden Schutzfaktor zu suchen und einen Antagonismus zwischen DOCA und den Glucocorticoiden zu vermuten. Es ist heute durch eine Großzahl experimenteller Untersuchungen sichergestellt, daß Cortison sämtliche Entzündungsphasen, insbesondere auch die Mesenchym-Proliferation zu hemmen vermag und sich somit diametral gegensätzlich zu DOCA auswirkt. Nach Uehlinger und Siebenmann (153) ergeben sich daraus folgende Ergebnisse:

1. Cortison führt selbst in sehr hohen Dosen von 25 und 50 mg/kg/tgl. zu keinen entzündlichen Veränderungen an den Gelenken adrenaletomierter Ratten. Auch fehlen irgendwelche degenerativen Prozesse und Nekrosen.
2. Die Entstehung der DOCA-P. wird durch Cortison gehemmt. An den Gelenken der von Uehlinger und Siebenmann (153) von

Anfang an zusätzlich mit Cortison behandelten Tiere sind nur geringfügig lymphozytäre und histiomonozytäre, auf der Gelenksynovia beschränkte Infiltrate zu finden. Eine weitgehende Drosselung der Entzündung durch DOCA ist auch noch am 8. Versuchstag nach Beginn der Cortisonbehandlung zu erreichen. Weniger wirksam ist die Behandlung während der letzten acht und vierzehn Tage der DOCA-Belastung. Es sind nach U e h l i n g e r und S i e b e n m a n n (153) nicht nur in der Gelenksynovia, sondern auch in den Weichteilen und Gefäßscheiden Entzündungsherde nachweisbar. Nirgends ist jedoch die subakute Synovitis so ausgeprägt wie bei nicht mit Cortison behandelten Kontrolltieren. Es fehlen auch schon bei niedrigen Cortisondosen nicht nur akute Entzündungsprozesse, insbesondere sind auch nirgends kompakte Granulome, geschweige denn Fibroblastenwucherungen zu finden. Die exsudative und proliferierende Entzündung wird also nach U e h l i n g e r und S i e b e n m a n n (153) durch Cortison gedrosselt. Je geringer die entzündliche Erscheinung, desto ausgeprägter sind degenerative Veränderungen der Interzellulärsubstanz. Sie erscheinen in umschriebenen Bezirken der Synovia und der Gefäßscheide - also den Orten, wo wir auch die DOCA-Schäden erwarten - glatt, homogen und leicht basophil. Dem Verhalten nach handelt es sich nach U e h l i n g e r und S i e b e n m a n n (153) wahrscheinlich um schleimige Degeneration; sicher ist die Veränderung jedoch eine Folge der Cortisonwirkung auf ein entzündlich verändertes Gewebe. S i e b e n m a n n (153) hat sie in durchaus analoger Art bei der chronischen Formalinentzündung unter Cortison beobachtet. Sie zeigt uns an, daß unter Cortison zwar das entzündliche Gewebe weitgehend und dosisabhängig gedrosselt wird, daß aber die zugrunde liegenden Gewebsschäden nicht verhütet werden. U e h l i n g e r und S i e b e n m a n n (153) schließen weiter, daß die Verhütung und Drosselung der DOCA-Entzündung peripher, am Substrat selbst erfolgt. Cortison verhindert nur die subakuten, exsudativen und proliferierenden Entzündungsprozesse.

4. Wirkung auf Blutzellen und blutbildende Organe

Die größte Empfindlichkeit von allen Geweben gegenüber den Rindensteroiden besitzt nach K u e m m e r l e (103) das lymphatische System. Gibt man Ratten oder Mäusen große Dosen von Cortison oder ACTH, dann atrophieren nach F e l d m a n n (55) Thymus, Milz und Lymphknoten; die Lymphocyten im peripheren Blut nehmen ab. Die Zahl der Mitosen in den Lymphknoten von Ratten ist nach F e l d m a n n (55) dabei nicht vermindert, so daß eine erhöhte Abbaurate angenommen werden muß. Auch neoplastisches, lymphatisches Gewebe kann zerstört werden. Lymphocyten werden nach F e l d m a n n (55) auch in vitro durch Glucocorticoide geschädigt. Beim Menschen sind nach T h o r n und F o r s h a m (151) die Veränderungen in den Lymphocyten des Blutes und des lymphatischen Gewebes bedeutend geringer als bei Tieren: 100 mg Cortison vermindern die Gesamtzahl nur in geringem Maße und nicht in allen Fällen.

Dagegen ist nach S l a t e r (144) die Abnahme der Eosinophilen signifikant. 1 g Cortison pro kg Maus vermindert die zirkulierenden Eosinophilen bei der Maus bereits faßbar und 3 g/kg Maus um 96 %. Beim Menschen ist nach T h o r n und F o r s h a m (151) die Reaktion abhängig von der Höhe der Dosis und der Art der Verabreichung. I.v. gegebenes Cortisol von 5 - 50 mg bedingt eine starke Verminderung der Eosinophilen, während 80 - 100 mg i.m. nur eine schwache und verzögerte Reaktion auslösen. Hydrocortison ist nach T h o r n und F o r s h a m (151) stärker wirksam als Cortison. ACTH gegenüber verhalten sich die Eosinophilen einheitlicher, so daß ihr Abfall als Funktionstest der NNR ausgearbeitet werden konnte:

20 I, E.i.m.: Abfall um 50 %

10 - 20 I.E. als 8stündige Infusion: Abfall um 90 %

40 I.E. Depot: Abfall nach 12 - 24 Stunden um 60 - 98 %.

Die Ursache des Schwundes beruht nach E s s e l i e r und W a g n e r (51) in einem verringerten Nachschub aus dem Knochenmark und in einer vermehrten Phagozytose des RES. Wieso es gerade zu einer Wirkung auf die Eosinophilen kommt, ist noch unklar.

In Bezug auf das Verhalten der Thrombocyten sind die Angaben verschieden. Nach K a i s e r (91) werden durch Glucocorticoide die Gerinnungsfaktoren V und VII vermehrt.

Außerdem vermehren sich nach K r a c h t (100) die Mitosen und die Gesamtzahl der Megakaryocyten im Knochenmark von Ratten und Kaninchen. Auch die Granulopoese und Erythropoese des Marks wird nach B e r m a i n und G o r d o n (4) vorübergehend aktiviert. Die Vermehrung der Mitosen ist jedoch auch bei Fortführung der Behandlung von nur beschränkter Dauer (4 Stunden bis 7 Tage), sie wird nach I n g l e (88) mit ACTH gleichermaßen erreicht wie durch Cortison. Bei 21-tägiger Gabe von ACTH (3mg) kann sich bei Ratten eine fettige Degeneration des Marks entwickeln. Eine echte Vermehrung der Granulocyten im strömenden Blut erhält man nach I n g l e (88) beim Menschen nur mit Cortisondosen über 100 mg.

Die Glucocorticoide führen nach H e l w i g (77) weiterhin zu einer Hemmung verschiedenartiger, proliferativer Reaktionen im wenig differenzierten mesenchymalen und ektodermal - epithelialen Gewebe.

Exzessive proliferative Bindegewebesreaktionen werden durch Cortison besonders auffallend beeinflusst. Man sollte nach H e l w i g (77) jedoch nicht von einer generellen Mesenchymhemmung sprechen, da z. B. das blutbildende Knochenmark nicht gehemmt wird. Auf Grund dieser Eigenschaft kommt es nach H e l w i g (77) beim wachsenden Organismus zur Hemmung der Osteoblastentätigkeit mit Wachstumsstop, beim ausgewachsenen Individuum zur Osteoporose, Wund- und Frakturheilung werden nach H e l w i g (77) ebenfalls gehemmt, während die Kapillarresistenz erhöht wird. Es wird also jeweils die Reaktion des Organismus auf eine Schädlichkeit, nie aber diese selbst beeinflusst. Dies trifft nach H e l w i g (77) besonders bei hyperergischen Gewebsreaktionen wie der Polyarthritis zu.

5. Verschiedenes

a) Einfluß auf das ZNS

Cortison senkt nach R o g e r und G a s t o u t (127) bei Ratten den Schwellenwert für die Auslösung von Krämpfen durch Elektroschock.

ACTH ist ohne sichere Wirkung. Setzt man Ratten intermittierenden Lichtreizen aus, dann treten nach R o g e r und G a s t o u t (127) dieselben Veränderungen des EEG auf, wie unter der Verabreichung von Amphetamin. Die Refraktärperiode wird verkürzt, Zahl und Ausschlag der nervösen Erregungen sind nach R o g e r und G a s t o u t (127) erhöht.

Auch beim Menschen wird nach H e l w i g (77) das EEG verändert, es können ausgesprochene Krampfpotentiale auftreten. Die neuromuskuläre Übertragung in der Peripherie wird nach H e l w i g (77) gesteigert. Die unter Cortison beobachteten Krampfanfälle werden mit der Senkung der Reizschwelle des ZNS in Verbindung gebracht.

b) Einfluß auf das Kreislaufsystem

Nach Entfernung der Nebennieren kann man nach Z w e i f a c h, S h o r r und B l a c k (165) keinen renalen Hochdruck mehr auslösen, Zufuhr von Cortison stellt die Bildung von Renin in den gedrosselten Nieren wieder her. Der normale Tonus der Kapillaren und die Ansprechbarkeit der Präkapillaren auf Adrenalin und Noradrenalin ist nach S h o r r und B l a c k (165) an die Anwesenheit von Cortison gebunden. Im Experiment am Hamster führen 5 - 10 mg Cortison nach W y m a n, F u l t o n und S h u l m a n (160) zu einer konstanten Verengung der Arteriolen und zu einer Erhöhung der Kapillarresistenz (geprüft im Unterdruck). Die durch Cortexon (DOC) ausgelösten, entzündlichen Veränderungen am Gefäßsystem der Ratte werden nach S e l y e (138) durch gleichzeitige Cortisongabe verhindert, die Veränderungen an den Glomerula der Niere verstärkt. Unter höheren Cortisondosen sieht man nach R a n o h o f f und S h a p i r o (125) auch beim Menschen eine Verquellung der Kapillarschlingen des Glomerulums. Beim Menschen wird nach R a n o h o f f und S h a p i r o (125) das Schlagvolumen vermehrt, der Blutdruck aber nur bei Vorliegen bestimmter Erkrankungen des Gefäßsystems, besonders der sogenannten Kollagenosen und bei Neigung zu Hochdruck erhöht.

c) Fermentveränderungen

Cortison und ACTH vermehren nach G r a y, B e n s o n und R e i f e n s t e i n (69) die Sekretion von Pepsin und Salzsäure im Magen beträchtlich. Kurzdauernde Behandlung mit niedrigen Dosen (3 - 10 Tage) ist meist

ohne Einfluß, länger dauernde (3 - 4 Wochen) mit höheren Dosen erhöht nach G r a y (69) die Pepsin- und Salzsäurebildung über 150 %. Die Ausscheidung des Uropepsins, eines proteolytischen Enzyms, das aus dem Pepsinogen entsteht, ist nach G r a y (69) im Urin erhöht. Bei Ulcus-kranken wird die schon vorher erhöhte Uropepsinogenausscheidung durch ACTH oder Cortison weiter gesteigert. Ein Anstieg der Plasmaspiegels des Pepsinogens ist nicht einheitlich nachweisbar, doch findet sich nach G r a y (69) vier bis sechs Stunden nach Beginn einer ACTH-Infusion beim Hund eine Erhöhung im Venenblut des Magens.

Daneben nimmt nach G r a y (69) unter 50 I. E. ACTH beim Menschen die Viskosität des Magenschleimes deutlich ab, es wird weniger sichtbarer Schleim gebildet. Das unter ACTH- oder Cortisongabe häufige Magengeschwür und die Erosionen der Schleimhaut werden mit der Erhöhung der Aktivität des Magensaftes in Zusammenhang gebracht. Da Geschwüre aber nach G r a y (69) auch ohne nachweisbare Säuresteigerung auftreten können, ist wahrscheinlich auch die Änderung der Schleimbildung von Bedeutung.

Nach F r e y b e r g (61) ist unter Cortisongabe auch eine Vermehrung der Trypsin-Sekretion und eine Aktivitätsförderung der Arginase in Leber und Nieren festzustellen.

d) serologische und immunologische Veränderungen

Auffallend sind die Wirkungen auf die durch Cortison und ACTH gestörten Serumeiweißverhältnisse:

Nach V o i t und G a m p (155) fällt die erhöhte Blutsenkung ab und erreicht oft 8 - 14 Tage ganz normale Werte. Außerdem findet sich nach R o b e c c h i, V i t t o r i o und E i n a u d i (126) bei der Dauertherapie mit Glucocorticoiden ein Absinken des C-reaktiven Proteins. Im Elektrophoresediagramm nimmt nach V o i t und G a m p (155) der Albumingehalt zu, während die erhöhten α - und γ -Globulinwerte zurückgehen. Dazu haben D o n t e n w i l l, H i l s c h e r und F r a n k (45) tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt, die täglich 7,5 bis 15,0 mg Cortison oder 7,5 bis 15, I. E. ACTH/kg/ über vier Wochen erhielten. Untersucht wurde das histologische System und die Verschiebung der Serumeiweißverteilung und der Lipoidgehalt des Serums. Die mit Cortison behandelten Tiere zeigten nach D o n t e n w i l l (45) im

Gegensatz zu den mit ACTH behandelten eine starke Gewichtsabnahme und schwere degenerative Organveränderungen. Sie zeigten auch im peripheren Blutbild eine erhebliche Lymphopenie, während die ACTH-Tiere keine Beeinflussung der Zellverteilung im Hämogramm und Myelogramm aufwiesen. Cortison bewirkt nach D o n t e n w i l l , H i l s c h e r und F r a n k (45) in hohen Dosen eine Erniedrigung des Gesamteiweißgehaltes des Serums. Ein Anstieg der Serumlipide wurde von D o n t e n w i l l (45) ausschließlich unter Cortison beobachtet.

S t o l z e r , H o u s e r und C l a r k (146) untersuchten bei 144 jungen, männlichen Patienten mit einer akuten Polyarthrits während sechswöchiger Behandlungsdauer den Einfluß von Aspirin, ACTH und Cortison auf den Antistreptolysin "O"-Titer und die Globulin Konzentration. Während der ersten zwei Wochen wurde Penicillin, später Sulfonamide zusätzlich gegeben. Sowohl Antistreptolysin-O-Titer als auch die γ -Globulin Konzentration fielen nach S t o l z e r , H o u s e r und C l a r k (146) am schnellsten unter der Behandlung mit ACTH, das somit Cortison und Aspirin, die einander etwa im Effekt entsprachen, überlegen war. Symptome eines Hyperadrenalismus traten dabei nur unter ACTH, nicht jedoch unter Cortison auf.

Hohe Hormondosen vermindern nach G e r m u t h (65) die zirkulierenden Antikörper bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen. Beim Menschen ist aber der Beweis hierfür nicht erbracht.

Immunologische Veränderungen durch Cortison beim Menschen bestehen nach F r e y b e r g (61) außerdem in einer Hemmung der Histaminbildung und einer Hemmung der Tuberkulinreaktion.

e) Resorption, Blutspiegel und Abbau

Für Cortison beträgt nach B u n i m . B r o e d i e und P e t e r s o n (zit. 19) die Halbwertszeit beim gesunden Menschen nur 28 Minuten. Die Werte sind nach B u n i m (29) bei Thyreotoxikose vermindert, bei gestörter Leberfunktion im Gegensatz zu Hydrocortison (=Cortisol) normal. Cortison wird nach B u n i m (29) viermal so rasch abgebaut wie Cortisol, seine histologische Aktivität beträgt über 2/3 derjenigen des Cortisol. Dies beruht nach H e c h t e r , S o l o m o n und C a s p i (74)

in seiner raschen Umwandlung in Hydrocortison, die vorwiegend in der Leber erfolgt. Cortison kann nach I n g l e und K e n d a l l (88) das Leben NN-loser Ratten, denen die Leber entfernt wurde, nicht erhalten, wohl aber bei erhaltener Leber. Das Ausmaß der Umwandlung ist abhängig von der Art der Verabreichung. Nach einer raschen i.v. Gabe von Cortison wird nach I n g l e und K e n d a l l (88) der größte Teil rasch in das wirksame Tetrahydrocortison umgewandelt, bei oraler oder i.m. Gabe macht dagegen Hydrocortison die größte Fraktion aus. Der Blutspiegel für Hydrocortison steigt nach I n g l e und K e n d a l l (88) bei peroraler Gabe am höchsten und bleibt auch am längsten hoch; dies ist die wirkungsvollste Art der Verabreichung:

200 mg per os nach	30 Minuten: 80 mg %
	60 Minuten: 160 mg %
	90 Minuten: 180 mg %
	120 Minuten: 140 mg %
	180 Minuten: 96 mg %

Nach i.m. Gabe von Cortison oder Cortisonacetat ist nach I n g l e und K e n d a l l (88) der Anstieg im Blut wesentlich geringer:

200 mg nach 180 Minuten: 35 mg %

Die Resorption erfolgt langsamer und der Abbau rascher, die Ausscheidung ist jedoch die gleiche wie bei Cortisol.

Der Abbau der C₂₁-Steroide erfolgt nach R e d d y und J e n k i n s (zit. 151) auf zwei verschiedenen Wegen. Der quantitativ wichtigste ist die progressive Reduktion der ungesättigten Gruppen im Ringatom.

Zuerst entsteht in der Leber durch Spaltung der Doppelbindung 4, 5 - Dihydrocortisol, das sofort durch Umwandlung der Keto-Gruppe in eine Hydroxylgruppe bei C₃ zu Tetrahydrocortisol reduziert wird. 15 - 20 % der Gesamtmetaboliten werden nach R e d d y und J e n k i n s (zit. 151) in dieser Form, gebunden an Glucuronsäure, im Urin ausgeschieden.

Bei 5 - 10 % wird die Seitenkette an C₁₇ abgespalten und durch eine Keto-Gruppe ersetzt. Es entstehen so 11-oxygenierte 17-Ketosteroide, vorwiegend 11-Keto- und 17-Oxy-Ätiocholanolon. Im Urin werden täglich 0,7 - 13 g erfaßt. Nach B u n i m , B l a c k und P e t e r s o n (29)

erscheinen im Urin von dem injizierten mit C_{14} markiertem Hydrocortison im Laufe von 24 - 72 Stunden 80 - 94 %. Etwa 1 % wird als unverändertes Hydrocortison ausgeschieden, 4 % als ungebundene Metaboliten; etwa 60 % sind nach Sherwood und Cooke (141) mit Glucuronidase hydrolysierbar, aber nur 20 - 30 % davon reagieren mit Phenylhydrazin im Sinne einer Auskristallisation vorwiegend die Tetrahydroverbindungen. Weitere 30 % der neutral extrahierbaren Steroide (Cortol = Tetrahydrocortisol) und Cortolon (= Tetrahydrocortison) sind phenylhydrazin-negativ. Sie werden bei der Bestimmung der 17-ketogenen Steroide miterfaßt. 3 % des C_{14} -Hydrocortison gehen in die Faeces über, etwa dieselbe Menge, die in der Galle nachgewiesen werden kann. Ein nennenswert enterohepatischer Kreislauf, wie er bei Ratte und Meerschweinchen nachgewiesen ist, existiert nach Bunim, Black und Peterson (29) beim Menschen nicht. Mit der Atemluft wird weniger als 0,5 % des mit C_{14} markierten Corticosteroids als CO_2 ausgeatmet. Bei gestörter Nierenfunktion ist die Ausscheidung der inaktiv gebundenen Metaboliten vermindert. Es besteht nach Bunim (29) eine direkte Beziehung zur Clearance der Kreatine und der gebundenen 17-Hydroxycorticoide; sie werden vorwiegend filtriert. Bei intraartikulärer oder sonstiger lokaler Gabe wirkt Hydrocortison nach Bunim (29) als freies Steroid oder als Acetat, stark entzündungshemmende Wirkung bei lokaler Gabe wird von Bunim (29) als Beweis angesehen, daß Cortison nur nach Umwandlung in Hydrocortison biologisch aktiv wird. Die Resorption von Cortison aus der Gelenkhöhe erfolgt schnell: nach drei bis sechs Stunden werden nach Slannwhite und Sandberg (143) die höchsten Plasmawerte erreicht: demnach hat diese Art von Hormongabe auch allgemeine Wirkung.

Die bisherigen Untersuchungen von Hollander und Brown (83) zeigen, daß intraartikulär injiziertes Hydrocortison von den Zellen der Synovialmembran absorbiert werden kann. Dabei wird das Hydrocortison ohne Zerschlagung der Ester aufgenommen, während das nicht absorbierte Hydrocortisonacetat sehr rasch hydrolysiert wird. Es kam nun darauf an, festzustellen, ob auch weitere Ester des Hydrocortisons vollständig von der Synovialmembran aufgenommen werden können, ohne einer stärkeren

Hydrolyse zu verfallen, so daß möglicherweise eine stärkere örtliche antirheumatische Wirksamkeit resultiert. Bei der intraartikulären Injektion in das Kniegelenk erwies sich nach H o l l a n d e r und B r o w n (83) das Hydrocortison-butylacetat bei 171 Kranken als stärker antirheumatisch wirksam als in 60 % der Fälle, in denen vergleichsweise Hydrocortisonacetat infiziert wurde. 9 α -fluor-Hydrocortisonacetat in einer Dosis von 3 - 5 mg % ist nach H o l l a n d e r und B r o w n (83) lokal gegeben antirheumatisch zwar wirksam, jedoch dem Hydrocortisonacetat nicht sicher überlegen. B o l a n d (17) stellte fest, daß antirheumatisch das Hydrocortison oral appliziert etwa 50 % gegenüber Cortison oder Cortisonacetat und etwa 100 % gegenüber Hydrocortisonacetat wirksamer ist.

Beim Hydrocortison (= Cortisol) das i. v. gegeben, rasch aus dem Blut verschwindet, wird die biologische Halbwertszeit nach C h e v a l i e r und T a d z e r (36) mit $114 \pm 6,5$ Minuten bei einer Schwankungsbreite von 90 - 130 Minuten errechnet. Normalerweise findet man im Plasma 5 - 20 mg % freies Cortisol; die Gesamttagesproduktion der Nebennierenrinde beträgt etwa 20 - 30 mg. Die Abbaurate ist nach C h e v a l i e r und T a d z e r (36) in einem großen Dosisbereich (50 - 500 mg) proportional dem Plasmaspiegel. Bei Kranken mit geschädigter Leber ist die Halbwertszeit deutlich verlängert, etwas auch beim Myxödem. Das Verschwinden des freien Hydrocortisons aus dem Blut ist nach C h e v a l i e r (36) ein Maß für die Geschwindigkeit des Abbaus in der Leber; bei jeder Durchströmung werden etwa 30 % metabolisiert. Bis jetzt ist die Leber das einzig bekannte Organ, in dem Steroide inaktiviert werden. Hydrocortison (11 - OH) wird zum Teil in Cortison (11-O) umgewandelt. Neben dem freien Hydrocortison erscheinen nach C h e v a l i e r (36) im Plasma schon eine halbe Stunde nach der Injektion von Hydrocortison an Glucoronide gebundene Metaboliten. Freies und gebundenes Hydrocortison ist etwa zwei Stunden gleich hoch. Die konjugierten Metaboliten erscheinen nach C h e v a l i e r (36) im Urin mit einer Halbwertszeit von etwa vier Stunden. In einem Konzentrationsbereich von 2 - 1000 mg % ist Hydrocortison im Blut in einer chemisch leicht abspaltbaren Form an Serumeiweiß gebunden.

Albumine haben eine große Bindungskapazität gegenüber den Corticoiden. Ein α -Globulin, benannt "Transcortin", wird von Daughaday (42) als eigentliches Corticosteroid-bindendes Protein angesehen. Transcortin kommt nur in geringer Konzentration im Plasma Gesunder vor. Die Bindungskraft ist nach Daughaday (42) so stark, daß an Transcortin gebundenes Cortisol biologisch inaktiv ist. Erst wenn die Bindungskapazität des Serums überschritten ist, werden die physiologischen Wirkungen sichtbar. Die Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit ist nach Slannwhite und Sandberg (143) beträchtlich niedriger als nach dem Plasmaspiegel anzunehmen ist. Im Entzündungsgebiet erhöht sich auf die Werte des Plasmaspiegels. Die Konzentration in den Körperzellen ist unbekannt, in den Erythrocyten lassen sich nur Spuren nachweisen. Die Höhe des Cortisonepiegels beeinflusst nach Samuel, Brown und Domingue (131) die Verteilung zwischen Blut und Gewebe. Mit der Blutkonzentration steigt auch das frei diffusible, nicht gebundene Cortisol. Es wird dadurch dem Gewebe leichter verfügbar gemacht. Nach Bunim und Peterson (29) erfolgt die Resorption aus dem Darm rasch und vollständig im Magen oder im Anfangsteil des Dünndarms. Magensaft ($P_H = 1,0$) und Galle ($P_H = 7,0$) verändern nach Bunim (29) das Hormon nicht. Im Stuhl werden Cortison und Cortisol in vier Stunden abgebaut. Bei einer Gabe von 200 mg per os wird nach einer Stunde im Blut der höchste Spiegel erreicht (90 - 360 %), nach acht bis zwölf Stunden sind die Werte wieder normal (29). Bei i.m. Gabe erfolgt nach Bunim (29) die Resorption langsamer: Gipfel nach zwei bis vier Stunden; die Höhe des Blutspiegels erreicht bei weitem nicht die nach per oraler Gabe (um 50 %), doch bleibt nach Bunim (29) die Blutkonzentration etwas länger hoch.

Werden 50 mg Cortisol in einem Gemisch Äthanol-Wasser gelöst, per os gegeben, dann werden nach Slannwhite und Sandberg (143) die höchsten Werte im Blut nach einer Stunde erreicht. Beim Mann mit 43 mg %, bei der Frau mit 88 mg %. Die Ursache dieses Unterschieds ist nicht geklärt. Die Studien von Slannwhite und Sandberg (143) haben gezeigt, daß der kleine diffusible Anteil des Hydrocortisons,

der sich nicht parallel mit den proteingebundenen verändert, die klinischen Effekte bedingt; deshalb führt nach S l a n n w h i t e und S a n d b e r g (143) auch eine kleine Erhöhung der Corticoid-Medikation bei Dauerbehandlung, sobald sie nur wenig die physiologische Grenze überschreitet zu den bekannten pathologischen Nebenerscheinungen. Dabei können die bisher gebräuchlichen Bestimmungen des Plasma-Cortisol oder des Uringehaltes seines Metaboliten, nämlich des 17-(OH) Corticosteroids kein genaues Bild der effektiven Cortisol-Konzentration ergeben. S l a n n w h i t e und S a n d b e r g (143) haben einer Versuchsperson steigende Dosen von Hydrocortison und bestimmten dann dessen Ausscheidung nach B u s h (30) und diejenige des 17 - (OH)-Corticosteroids. Die letztere stieg langsam und gleichmäßig an, das freie Cortisol dagegen bei größerer Dosierung sehr steil, so daß nach S l a n n w h i t e und S a n d b e r g (143) diese Untersuchungsart offenbar für klinische Zwecke besser geeignet sein dürfte.

Entsprechend den Beobachtungen von H o l l a n d e r und B r o w n (83) kommt es jedoch bei artikulärer Injektion (7,5 mg) auch zu unerwünschten Begleiterscheinungen: sie bestehen in kurz dauernder lokaler Exazerbation, vorübergehend lokaler oder allgemeiner Schwäche, temporärer Übelkeit und Schwindel. Die Gefahr einer artifiziiellen Gelenkinfektion bei der Gelenkpunktion ist, wie die sehr große Erfahrungsserie insbesondere amerikanischer Autoren wie B o l a n d (19), H o l l a n d e r und B r o w n (83) zeigen, bei aseptischem Vorgehen verschwindend klein.

III. WIRKUNGEN DER DERIVATE

1. Dehydrierung der Kohlenstoffatome im Steroidring

Prednison und Prednisolon

Die Einführung einer Doppelbindung zwischen C_6 und C_7 führt nach B u n i m und B l a c k (28) zu einem weitgehenden Verlust der entzündungshemmenden Eigenschaften, dagegen erhöht die Dehydrierung zwischen C_1 und C_2 die antirheumatische Wirkung des Cortisols beträchtlich, ohne daß die mineralocorticoide Wirkung ansteigt; durch diese Dehydrierung entstehen Prednison und Prednisolon, welche nach H e l w i g (77) als die meist verwendeten Glucocorticoide gelten. Während sich Prednison von Cortison ableiten läßt, ist Prednisolon ein Derivat des Hydrocortisons. Quantitativ sind beide Derivate etwa wirkungsgleich. Während die unerwünschten Wirkungen, insbesondere die mineralocorticoide Wirkung, bei diesen Derivaten nach H e l w i g (77) abgeschwächt sind, treten die entzündungshemmenden, antiallergischen, appetitanregenden und psychisch stimulierenden Wirkungen gegenüber den Grundsubstanzen in verstärkter Form auf.

Nach B u n i m und B l a c k (28) eignet sich Prednison im Gegensatz zu Hydrocortison nicht zur Stoßtherapie, sondern muß längere Zeit, d. h. ein bis vier Monate gegeben werden. Im Idealfall ist es möglich, durch vorsichtiges Ausschleichen über längere Zeit Prednison vollständig abzubauen, ohne daß sich eine neue Schubsituation entwickelt. In den meisten Fällen ist jedoch nach B u n i m (28) bei Unterschreiten der Erhaltungsdosis oder 24 - 72 Stunden nach Absetzen des Präparates wieder ein starkes Aufflammen des entzündlichen Geschehns zu beobachten. Die Letaldosis beträgt nach B u n i m (28) für Prednisolon bei der Maus bei intraperitonealer Injektion 767 mg pro kg.

Antiphlogistische Wirkung

Die antiphlogistische Wirkung beider Derivate bei der Ratte, geprüft mit Hilfe der Fremdkörperentzündung, Terpentininjektion und der Selye'schen Granulomtasche erwies sich nach P e c h e t und H e r z o g (120) etwa dreimal stärker als die von Cortisol. Beim Menschen schwanken nach H e l w i g (77) die Angaben über den Wirkungszuwachs zwischen dem

drei- und fünffachen Effekt bei der chronischen Polyarthrit und bei allergisch-hyperergischen Reaktionen. Bei lokaler Anwendung ist nach Helwig (77) nur Prednisolon wirksam, und zwar haben Dosen über 10 mg dabei auch eine leichte Allgemeinwirkung. Die Untersuchungen von Stötter (147) sprechen dafür, daß Prednison und Prednisolon den Abbau entzündlicher Noxen fördert und auf diese Weise Entzündungsvorgänge unterbrechen kann. Unter Berücksichtigung des antiexsudativen Effekts konnte Boland (16) ein günstiges Wirkungsverhältnis von Prednison und Cortison (10 : 1) nachweisen. Im Gegensatz zu der im Vergleich zu Cortison stärkeren antiexsudativen Wirkung von Prednison war nach Boland (10) der Einfluß des Prednisons auf die Milz und auf die Nekroseneigung der Granulombeutelhaut schwächer ausgeprägt.

Eiweiß-Stoffwechsel

Im Eiweißhaushalt erhöhen nach Pechet und Herzog (120) 30 mg per os pro Tag die N-Ausscheidung etwas, 50 mg und mehr machen jedoch die Bilanz deutlich negativ, und zwar beträgt nach Cosgriff und Dieffenbach (39) der Verlust pro Tag 1,8 g Stickstoff.

Bei 100 mg pro Tag erhöht sich nach Thorn (151) das Defizit auf 5,0 g, wobei Gesunde mit ausreichender Nahrungszufuhr geprüft wurden. Bei Kranken mit Störungen im Eiweiß-Stoffwechsel oder schon vorher negativer N-Bilanz und bei Kindern im Wachstumsalter ist die Gefahr des Eiweiß-Verlustes schon bei kleinerer Dosis gegeben. Für die Steigerung der Harnsäureausscheidung läßt sich nach Thorn (151) beim Menschen eine etwa dreifache Wirkungszunahme errechnen.

Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Im Kohlenhydrat-Stoffwechsel ist nach Helwig (77) beim Menschen eine etwa drei- bis viermal stärkere glucocorticoide Wirkung als bei Cortison festzustellen. Der Einfluß auf die Bildung des Leberglykogens bei der adrenalectomierten Ratte ist nach Dulin, Lyster und Collins (46) bei diesen Derivaten dreimal stärker als der des Cortisols. Nach Thorn (151) verschlechtern bis 15 mg die Glukosetoleranz beim Menschen im allgemeinen nicht. Bei Berechnung der Ausscheidung der "wahren Glucose" entsprechen

nach Thorn (151) 50 mg Prednison 200 mg Cortisol per os.

Einfluß auf Blutzellen

Auf die Blutzellen ist Prednison nach Thorn (151) in einer Dosis von 5 - 10 mg per os im akuten Versuch ohne sichere Wirkung; zweimal 10 mg senken ab dem zweiten Tag die Eosinophilen um etwa 50 %, bei viermal 25 mg verschwinden die Eosinophilen praktisch ganz aus dem Blut. 5 mg Prednisolon i.v. senken nach Thorn (151) in vier Stunden um 70 %.

Salz- und Wasserhaushalt

Im Salz- und Wasserhaushalt sind 30 bis 70 mg Prednisolon tgl. als Anfangsdosis nach Pechet und Herzog (120) ohne Einfluß auf die Na-Ausscheidung im Urin oder erhöhen sie leicht. Im akuten Versuch hemmen 50 mg i.v. oder 100 mg per os die Ausscheidung. Bei fortgesetzter Gabe hoher Dosen (240 - 280 mg per os pro Tag) wird nach Pechet (120) in den ersten vier Tagen Na retiniert, dann normalisiert sich die Ausscheidung wieder, wahrscheinlich durch die Vermehrung des Glomerulusfiltrates; die Wasserausscheidung wird eher gesteigert. Bei Funktionsstörungen der Nieren überwiegt nach Pechet (120) bei hohen Dosen die Retention. Die Kalium-Ausscheidung erhöht sich in den ersten Tagen nach Pechet (120) ab 30 mg und mehr, um sich dann auf normale Verhältnisse einzustellen.

30 mg haben auf die Calcium-Phosphor-Bilanz nach Pechet (120) keinen sicheren Einfluß; ab 60 mg ist die Ca-Ausscheidung im Urin deutlich, die des Phosphor weniger stark erhöht. Auf Grund der Beobachtungen von Jesserer und Kotzauerek (90) ist kein Beweis dafür vorhanden, daß Prednison und Prednisolon in den Ca-Umsatz direkt eingreifen; nach der Meinung von Jesserer und Kotzauerek (90) kann nur bei höheren und längerer Dosierung die Knochenneubildung so beeinträchtigt werden, daß ein Verlust an körpereigenem Calcium eintritt. Der Ca-Spiegel im Serum wird nach Boland (9) durch niedrige Prednison Dosen erhöht, durch hohe Prednison Dosen dagegen vermindert.

Abbau und Ausscheidung

Es ist nach Bunim und Black (28) wahrscheinlich, daß Prednison erst nach der Umwandlung in Prednisolon in der Leber biologisch aktiv wird.

Prednison und Prednisolon werden langsamer abgebaut als die ursprünglichen Produkte. Ihre Halbwertszeit im Plasma nach i.v. Injektion beträgt nach B u n i m (28) 180 Minuten gegenüber etwa 120 Minuten. Man nimmt an, daß die Wirkungssteigerung wesentlich hierauf zurückgeht.

Die Resorption im Magen-Darm-Kanal erfolgt nach B u n i m (28) rasch und vollständig, die Ausscheidung ist nur wenig langsamer als die von Hydrocortison. Um mit kleinsten Dosen eine volle Wirkung zu erreichen, ist nach B u n i m (28) eine sechsstündige Verabreichung nötig.

Wegen der raschen Ausscheidung muß auch die i.v. Gabe von Prednisolon mindestens zweimal täglich erfolgen.

Der initial erreichte Plasmaspiegel bei i.v. Applikation ist nach B u n i m (28) höher als bei peroraler Gabe, er bleibt jedoch kürzere Zeit hoch. Nach oraler Gabe ist der Plasmaspiegel von Prednisolon beträchtlich höher als von Prednison.

Auch der Abbau ist nach S l a n n w h i t e und S a n d b e r g (143) ein anderer, in dem nach Reduktion im Ring A die Dihydroxyacetonseitenkette bei C-17 abgespalten wird. Die Umwandlung in 17-Ketosteroide ist beträchtlich vermindert, und die Ausscheidung der Metaboliten in nicht gebundener Form erhöht. Ein Teil wird ungebunden und unverändert im Urin ausgeschieden. Nur 25 % erscheinen nach S l a n n w h i t e und S a n d b e r g (143) in Form von 17-Hydroxycorticosteroiden im Urin. K o c h und R i c k (98) haben in ihren Untersuchungen festgestellt, daß die i.v. Einzelgabe eines Prednisolon- oder Cortisolesters bei 14 untersuchten Gesunden eine bis vier Stunden dauernde Erhöhung des Spiegels freier Plasmacorticoide und eine entsprechend vermehrte Ausscheidung von Corticoiden und 17-Ketosteroiden im Harn bewirkt. Mit Beginn der Erhöhung des Plasmacorticoidspiegels setzte eine deutliche und lang andauernde Hemmung der körpereigenen Corticotropin-Partialfunktion ein. Die von K o c h und R i c k (98) erstmals beobachtete Hemmung der NNR-Aktivität durch einige Corticoidinjektionen kann nach ihren Beobachtungen unter Umständen zu unerwünschten klinischen Wirkungen Anlaß geben.

Nebenwirkungen

Die von B u n i m und B l a c k (28) beobachteten unerwünschten Begleiterscheinungen bei Prednison und Prednisolon waren nur leichter Natur. Bei höheren Dosen über 40 mg Prednisolon klagten einige Patienten über

Schlaflosigkeit, einzelne über Nachtschweiß, Tachycardie und nervöse Unruhe. Mehr als die Hälfte der von B u n i m und B l a c k (28) untersuchten Patienten zeigte psychische Veränderungen im Sinne einer leichten Euphorie und hatte bedeutend mehr Appetit als zuvor. Nach 12 bis 42 Tagen trat fast regelmäßig das typische, cushingoide Vollmondgesicht und vereinzelt eine Follikulitis in Erscheinung. Bei 111 Polyarthrikern die langdauernd mit Prednison behandelt wurden, beobachtete D a n e o (zit. 26):

- 1 x Ödem
- 2 x Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür
- 3 x Furunkulose
- 5 x Gewichtszunahme über 5 kg
- 6 x Blutdrucksteigerung
- 11 x Magen-Darmstörungen
- 31 x nervöse Störungen
- 79 x Rundung der Gesichtsform

Der Zeitpunkt des Auftretens der Beschwerden war in 60 Fällen der erste Therapiemonat, in 46 Fällen der zweite, in 19 Fällen der dritte, in vier Fällen der vierte bis achte, in neun Fällen lagen sie nach D a n e o (zit. 26) nach dem 8. Monat.

Nach B o n o m o (26) sind die Resultate der Prednisonbehandlung in 80 % der von ihm behandelten Fälle der Cortisontherapie deutlich überlegen; die besten Resultate ergaben frische Fälle mit vorherrschender entzündlicher Komponente. Bei länger dauernder Anwendung scheint die Wirkung abzunehmen; die Erhaltungsdosis war nach B o n o m o (26) bei Prednison etwa viermal kleiner als bei Cortison.

2. Veränderungen der Hydroxylgruppe

Triamcinolon

Der Verlust der Hydroxylgruppe an C-17 führt nach F r e y b e r g und B e r n t s e n (61) zu einer deutlichen Verminderung der Glucocorticoid-Aktivität und zu einer Verstärkung der Na-retinierenden Eigenschaften. Der Verlust der Hydroxylgruppe an C-21 vermindert die Glucocorticoidwirkung noch stärker. Die Einführung der Hydroxylgruppe an C-16 erhöht bei Triamcinolon nach F r e y b e r g (61) die Glucocorticoidwirkung.

Antiphlogistische Wirkung

Die Entzündungshemmung ist nach H e l w i g (77) gegenüber Prednison verstärkt: 4 mg Triamcinolon entsprechen etwa 5 mg Prednison; die anti-allergische Wirkung ist gegenüber Prednison verdoppelt. Im Tierversuch hemmt Triamcinolon nach H e l l m a n (75) die Fremdkörperentzündung bei Ratten etwa viermal so stark wie Hydrocortison und wirkt gleich stark wie Prednisolon. Gegenüber Prednison ist nach S h e r w o o d und C o o k e (141) die antiallergische Wirksamkeit etwa doppelt so stark, die antientzündliche bei der c. P. etwa gleich bis 1,5 fach. Bei keinem anderen Derivat wechseln die notwendigen Dosen so stark von Patient zu Patient.

Eiweißhaushalt

Auffallend ist ein relativ häufig auftretender Gewichtsverlust, den B e r n s t e i n (5) mit der starken Wirkung im organischen Stoffwechsel in Verbindung bringt. Ab einer Dosis von 24 mg/tgl. muß man nach F r e y b e r g (61) mit einem faßbaren N-Verlust rechnen. Bei einer wochenlangen Behandlung mit einer Erhaltungsdosis von 12 mg reagieren 12 % mit einer Gewichtsabnahme, Muskelschwäche und Muskelatrophie.

Stickstoff- und Kaliumausscheidung sind dabei erhöht.

Kohlenhydratstoffwechsel

Triamcinolon unterscheidet sich nach M i e h l k e (116) in seiner glucocorticoiden Potenz von Prednison bzw. Prednisolon dadurch, daß man nur etwa 80 % der entsprechenden Prednisonosis zur Erzielung des gleichen Effektes benötigt. Die Glykogenbildung bei der adrenaletomierten Ratte wird nach B e r n s t e i n (5) gegenüber Hydrocortison um das 13 - 36 - fache und gegenüber Prednisolon um das dreifache gesteigert. Beim Menschen kann sich schon bei einer Dosis um 18 mg, über längere Zeit gegeben, eine leichte diabetische Stoffwechsellaage bei Glucosebelastung zeigen.

Einfluß auf Blutzellen

4 mg Triamcinolon in sechsständigem Abstand senken nach H e l l m a n (75) die Eosinophilen innerhalb der ersten 24 Stunden nicht signifikant. Bei gleicher Dosis erfolgt am zweiten Tag ein deutlicher Abfall (über 50 %). Die Granulocyten, Lymphocyten und Thrombocyten ändern sich nach H e l l m a n (75) unter der zweitägigen Gabe nicht.

Salz- und Wasserhaushalt

Der eher diuretische Effekt des Triamcinolons und die Tatsache, daß Triamcinolon keine Appetitsteigerung hervorruft, weist diesem besondere Indikationsgebiete zu. Bei Patienten mit Übergewicht wird man nach M i e h l k e (116) Triamcinolon geben, umgekehrt wird bei untergewichtigen Patienten Prednison bzw. Prednisolon am Platze sein. Bei einem gesunden und adrenalectomierten Tier wirkt Triamcinolon nach H e l l m a n (75) ausgesprochen Na-diuretisch. Selbst eine so geringe Dosis wie 5 mg erhöht bei Ratten die Ausscheidung von Na deutlich. Auch Wasser wird verstärkt ausgeschieden. Beim Menschen besteht nach H e l l m a n (75) in den ersten Tagen eine Na- und Wasserdurese. In Fällen, in denen neben dem Gelenkleiden Ödeme bestehen, werden diese durch Prednison eher verstärkt werden, während es unter Triamcinolon oft zu einer raschen Ausschwemmung kommt. Ein erhöhter Blutdruck wird häufig gesenkt. Bei einem Teil der Patienten hält die Na-Diurese an und muß durch Kochsalzgaben ausgeglichen werden. Die Kaliumausscheidung wird nach K u p p e r m a n und E p s t e i n (104) erst bei höheren Dosen (bei Dauergabe von etwa 18 mg/tgl.) bei den Kranken erhöht, die eine negative N-Bilanz aufweisen und mit deutlicher Gewichtsabnahme reagieren. Bei hohen Dosen wird nach H e l w i g (77) auch die Phosphor- und Calciumbilanz negativ.

Hemmung der ACTH-Bildung

Die ACTH-Bildung wird nach K u p p e r m a n und E p s t e i n (104) durch 30 bis 40 mg/pro Tag stark gehemmt, bei chronischer Gabe benötigt man 6 - 9 mg, um die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxysteroide zu senken. Die 16-hydroxylierten Verbindungen werden nach K u p p e r m a n (104) nicht mehr als 17-Hydroxysteroide ausgeschieden.

Toxikologie

Bei einer Dosis von 1 - 4 g pro Tag sterben nach F r e y b e r g (61) im akuten Versuch 10 - 30 % der Mäuse. Affen ertragen 0,5 - 5 mg/kg/tgl. über Wochen ohne Reaktion. Hunde, die 0,5 - 2,5 mg täglich per os über 14 bis 42 Tage erhielten, nahmen nach F r e y b e r g (61) stark an Gewicht ab, zeigten Anämie, Blutstühle, Blutungen, Lungenödem sowie toxische Leber- und Nierenschäden, die bei anderen Tierarten nicht beobachtet wurden. Der Fluor-

gehalt des Triamcinolons beträgt nach F r e y b e r g (61) etwa 5 %; mit 20 mg ist die Fluoraufnahme so hoch, wie wenn man einen Liter fluoriertes Trinkwasser täglich zu sich nimmt. Beim Abbau wird nach F r e y b e r g (61) jedoch nur eine ganz geringe Menge Fluor freigesetzt.

Nebenwirkungen

Nach H e l w i g (77) fehlt bei Triamcinolon die psychische Stimulierung. Von W i l l i a m s (157) wird als spezifische und schwerwiegendste Nebenerscheinung von Triamcinolon die mit Schmerzen einhergehende Muskelschwäche mit Muskelatrophie, vorwiegend der unteren Extremitäten angesehen. Histologisch kommt es nach W i l l i a m s (157) dabei primär zu Schädigungen der Muskelfasern, die degenerative und nekrotische Veränderungen aufweisen. Die Magensaftsekretion wird nach K u e m m e r l e (103) durch Dosen bis 26 mg/tgl. nicht beeinflusst, eine Erhöhung des Säurewertes oder der Uropepsinausscheidung wurde nach Dosen von 26 mg nicht festgestellt.

3. METHYLIERTE VERBINDUNGEN

6-Methyl- und 16-Methylenprednisolon

Wird ein Methylradikal gegen ein H-Atom am 2 C-Atom substituiert, dann verstärkt sich nach B o l a n d (25) die Na-Antidiurese und K-Diurese von Hydrocortison; wird die Methylgruppe dagegen am 6 C-Atom eingeführt, dann fehlt der Einfluß auf den Elektrolythaushalt. Im allgemeinen wird nach B o l a n d (12) die entzündungshemmende und glykogenbildende Wirkung im Tierexperiment bei der Ratte gesteigert, während die Na-retinierende Eigenschaft dieser Steroide gleich bleibt. So ist nach B o l a n d und L i d d l e (25) 6-Methylprednisolon sechsmal so wirksam wie Hydrocortison, 6-Methyl-Fluor-21 Desoxycortison sogar 135 mal so wirksam. Beim Menschen verweisen sich jedoch diese Unterschiede, das letztere Produkt ist nur dreimal so wirksam wie Hydrocortison. Die antirheumatische Wirkung des 6-Methylprednisolon bei der Behandlung der chronischen P. entspricht nach B o l a n d (12) etwa der des Prednisons oder des 16-Methylenprednisolons im Verhältnis 1,3 : 1. Die Letaldosis des 6-Methylprednisolons bei intraperitonealer Gabe beträgt nach B o l a n d (25) bei der Maus 2292 mg pro kg.

Antiphlogistische Wirkung

Im allgemeinen kann man sagen, daß die entzündungshemmende, antiallergische Wirkung des 6-Methylprednisolons nach B o l a n d (25) beim Menschen nur wenig größer ist (fünfmal gegenüber Hydrocortison) als die des Prednisolons (drei- bis viermal gegenüber Hydrocortison) und etwa 2,5 mal so stark wie die des Prednisolons. Die Entzündungshemmung des 6- und 16-Methylenprednisolons entspricht im Tierversuch nach B o l a n d und L i d d l e (25) einem Verhältnis von 120 : 17.

Eiweiß-Stoffwechsel

Im Eiweißhaushalt ändern nach H e l l m a n (75) bis 16 mg 6-Methylprednisolon pro Tag die N-Bilanz nicht; 30 - 50 mg erhöhen jedoch die N-Ausscheidung deutlich.

Kohlenhydratstoffwechsel

Die glucocorticoide Wirkung des 6-Methylprednisolons ist nach B o l a n d und L i d d l e (25) im Tierexperiment an der Ratte dreimal stärker als die des Prednisolons. Im Glykogentest an der Rattenleber wirkt es nach B o l a n d (25) 10 - 16 mal stärker als Hydrocortison und dreimal so stark wie Prednisolon. 16-Methylenprednisolon unterscheidet sich nach B o l a n d (8) in seiner glucocorticoiden Potenz von Prednisolon dadurch, daß man nur etwa 80 % der entsprechenden Prednisolon-Dosis zur Erzielung des gleichen Effekts mit 16-Methylenprednisolon benötigt. Bis 20 mg 6-Methylprednisolon haben nach K u e m m e r l e (103) keinen Einfluß auf den Nüchternblutzucker oder die Glucosetoleranz, auch ein leichter Diabetes braucht sich nicht darunter zu verschlechtern. Die Verhältnisse sind jedoch wie bei den anderen Steroiden individuell verschieden. Die glucocorticoide Wirkung von 6-Methylprednisolon und 16-Methylprednisolon entspricht nach B o l a n d und L i d d l e (25) einem Verhältnis von 15:14.

Einfluß auf Blutzellen

Im akuten Versuch sind nach R o s e n b e r g (129) 8 - 10 mg 6 - Methylprednisolon ohne Einfluß, 4 x 4 mg in sechsstündigem Abstand vermindern die Eosinophilen um etwa 50 %, 2 x 8 mg in sechsstündigem Abstand senken die Eosinophilen nach 12 Stunden stark (über 80 %). Die Zahl der Granulocyten, Thrombocyten

und Lymphocyten wird nach R o s e n b e r g (129) durch diese Dosen nicht beeinflusst.

Salz- und Wasserhaushalt

Nach H e l l m a n (75) konnte eine Retention von Natrium und Wasser bei diesen methylierten Verbindungen nicht festgestellt werden, im Gegenteil, 10 - 100 mg fördern bei der Ratte die Wasserausscheidung. Beim Menschen wirkt 6-Methylprednisolon nach B o l a n d (25) ab Dosen von 16 - 20 mg leicht Na-diuretisch. Diese vermehrte Ausscheidung bleibt teilweise während der ganzen Verabreichung bestehen, bei anderen verschwindet sie. Im akuten Versuch wird nach B o l a n d (25) die Na- und K-Clearance erhöht; eine Retention läßt sich auch nach hohen Dosen (100 mg) nicht feststellen. 20 - 40 mg 6-Methylprednisolon erhöhen die K-Ausscheidung meist in den ersten Tagen. Beim adrenaletomierten Hund wird nach B o l a n d (25) die K-Ausscheidung etwas weniger erhöht als durch Prednison. Die Serumwerte für K, Na, Ca und PO_4 werden nach B o l a n d (25) auch bei lang dauernder Gabe von mittleren Dosen (12 - 32 mg) 6-Methylprednisolon nicht verändert. Das Glomerulusfiltrat und die Gesamtplasmaströmung werden nach B o l a n d (25) nicht erhöht; die gestörte Wasserdiurese der Rindeninsuffizienz wird ausgeglichen. Im Vergleich der beiden methylierten Derivate fanden B o l a n d und L i d d l e (25) für die Na-Retention von 6-Methyl und 16-Methylprednisolon ein Verhältnis von 3 : 1, 3.

Hemmung der ACTH-Bildung

Die Hemmung der endogenen ACTH-Bildung von 6-Methylprednisolon entspricht nach B o l a n d und L i d d l e (25) etwa der des Prednisons. 12 - 15 mg senken nach B o l a n d (25) die 17-Ketosteroidausscheidung stark. Die Hypophysenhemmung von 6-Methyl gegenüber 16-Methylenprednisolon entspricht nach B o l a n d und L i d d l e (25) einem Verhältnis von 6 : 1.

Abbau und Ausscheidung

Nach i. v. Gabe von 50 mg 6-Methylprednisolon beträgt nach B o l a n d und L i d d l e (25) die Halbwertszeit der Plasma-17-Hydroxycorticoide etwa 188 Minuten. 6-Methylprednisolon wird ähnlich rasch in der Leber abgebaut wie Prednison. Nach B o l a n d und L i d d l e (25) verlassen nur 10 % den Urin in Form der 17-Hydroxycorticoide.

Nebenwirkungen

Die klinische Bedeutung dieser beiden methylierten Derivate liegt nach H e l w i g (77) besonders in ihrer gesteigerten Verträglichkeit. In erster Linie soll die appetitanregende Wirkung anderer Steroidderivate fehlen; Ödeme und Hypertonie treten nach H e l w i g (77) bei therapeutischer Dosierung nicht auf. Die Magenverträglichkeit soll besser, der psychische Effekt geringer sein. Auf Grund dieser besseren Verträglichkeit empfiehlt H e l w i g (77) die Anwendung dieser beiden Präparate besonders zur Langzeitbehandlung der chronischen P.

4. HALOGENIERTE VERBINDUNGEN

Dexamethason

Führt man die schweren Halogene Jod oder Brom in 9 α -Stellung in das Cortisonacetat ein, dann vermindert sich nach P e c h e t und H e r z o g (120) die glucocorticoide Wirksamkeit auf 1/10 bis 1/3 gegenüber der Anfangssubstanz. Substituiert man jedoch die leichteren Halogene Fluor oder Chlor, dann entstehen Verbindungen mit 10 - 20 fach verstärkter Wirkung. Bezogen auf Hydrocortison wirkt Dexamethason an der Ratte bzw. Maus nach B o l a n d (8) auf die Glykogenbildung in der Leber 17mal so stark, auf die künstliche Entzündung 190 mal, auf das lymphatische Gewebe 400 mal und auf die endogene ACTH-Bildung sogar 700 mal so stark. Die selben Vorgänge werden nach B o l a n d (12) durch 16-Methy- 9 Fluorhydrocortison weniger stark, durch 16-Methylenprednisolon am wenigsten gesteigert. Beim Menschen liegen die Verhältnisse anders. Das Wirkungsverhältnis der einzelnen, zur Therapie verfügbaren Präparate ist nach S c h o e n (137) etwa folgendes im Vergleich zu Cortison:

100 mg Cortison = 80 mg Hydrocortison = 20 mg Prednison und Prednisolon
= 16 mg 6-Methylprednisolon = 16 mg 9-Fluorhydroxyprednisolon = 3 mg Fluor-
methylprednisolon (Dexamethason).

Für die praktische Therapie bedeutet diese zunehmende Wirkungssteigerung nicht ohne weiteres eine Verbesserung der therapeutischen Erfolge, da die Dosierung entscheidend für die Wirkung bleibt. Die hochgradig verstärkte Wirkung des Dexamethasons bedeutet lediglich einen raschen Wirkungseintritt. Die Wirkung im organischen Stoffwechsel verstärkt sich nach T h o r n

(151), geprüft mit Hilfe der Abnahme der Eosinophilen im Blut, des Anstiegs des Nüchternblutzuckers, der Harnsäureausscheidung beim Menschen, der Glykogenablagerung und des Thymusschwunds beim Tier um das 10 - 20 fache.

Antiphlogistische Wirkung

Durch seine starke antiphlogistische Wirkung bewährte sich nach S c h o e n (137) Dexamethason zur Anfangsbehandlung in hohen Dosen bei rheumatischem Fieber und frischen Schüben der c. P. bei einer achtfachen Wirkungssteigerung gegenüber Prednison. Das Verhältnis der Entzündungshemmung zur Na-Retention gibt B o l a n d (14) mit 0,4 - 0,1 an. Die antirheumatische Wirkung bei Patienten mit c. P. ist nach B o l a n d (14) gegenüber Cortisol und Prednisolon 6 - 8 fach, gegenüber Triamcinolon nach V i l l a , B a l l a b i o und S c a l a (154) 7 - 8fach verstärkt; dabei wurde drei bis fünf Monate lang Dexamethason in einer täglichen Durchschnittsdosis von 1,8 mg an 53 Patienten mit primär c. P. verabreicht. Die analgetische Wirkung des Dexamethasons setzt nach B u n i m , B l a c k und P e t e r s o n (29) zumeist schon am ersten Tag ein.

Salz- und Wasserhaushalt

Im Vordergrund bei den halogenierten Verbindungen steht nach K e n d a l l (93) die Wirkung auf den Salz- und Wasserhaushalt; bei Tier und Mensch wird die Na-Retention und die K-Ausscheidung gegenüber dem Grundkörper erheblich verstärkt. Die Na-Diurese ist dosisabhängig. Nach B o l a n d und H e a d l e y (23) kommt es bei einer Dosis von 0,25 - 1 mg täglich 9 α -Fluorhydrocortison zu einer auffallend starken Retention von Na und zu einer K-Diurese. Beim NN-losen Organismus wirkt Dexamethason nach K e n d a l l (93) mindestens 50mal so stark wie Hydrocortison, nach den Erfahrungen von K u e m m e r l e (103) beim Menschen sogar 100 - 300 mal so stark. Die Wirkungsdauer ist nach B u n i m und B l a c k (28) bei peroraler Gabe verlängert (10 - 24 Stunden). Kalium wird nach S l a t e r (144) in den ersten Tagen bei einer Dosis von 6 mg etwas vermehrt ausgeschieden; weniger als 4 mg sind nach den Feststellungen von K u e m m e r l e (103) ohne sicheren Einfluß.

Am auffallendsten ist der beträchtliche Anstieg der Ca-Ausscheidung: 4 mg/Tag können nach Slater (144) die Ausscheidung um 200 - 1000 mg pro Tag erhöhen. Andere Fälle erreichen erst mit 10 mg/Tag eine negative Bilanz. Die erhöhte Ausscheidung bleibt noch etwa 6 Tage nach Absetzen bestehen. Das Ca wird vorwiegend im Stuhl, weniger im Urin ausgeschieden. Das Ca im Blut wird nach Bunim (28) ebenfalls erhöht, so daß nicht nur eine verminderte Resorption, sondern auch eine vermehrte Mobilisierung aus den Depots vorliegt. Cortison, Prednison und Dexamethason erhöhen nach Boland (13) in mittleren Dosen nur die Ausscheidung des Ca im Urin, so daß die Bilanz positiv bleibt.

Auch die Phosphor-Bilanz wird nach Boland (13) negativ, die Ausscheidung ist sowohl im Urin als auch im Stuhl erhöht. Bei Osteoporose und Knochenmetastasen darf Dexamethason aus diesem Grunde nicht gegeben werden.

Eiweiß-Stoffwechsel

Im Eiweißhaushalt bewirkt Dexamethason nach Bunim, Black und Peterson (29) in einer Dosis von 10 mg eine deutliche Erhöhung der N-Ausscheidung. Bei Kranken mit Nephrose wird die Bilanz schon mit 4 mg negativ. Der Eiweiß-katabole Effekt des Dexamethasons ist stärker ausgeprägt als bei den anderen Glucocorticoiden.

Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Im KH-Stoffwechsel entfalten nach Boland und Headley (23) die Halogen-Derivate eine ungewöhnlich stärkere Glykogenaktivität als die bisher bekannten 11-Oxycorticosteroide; dabei erwiesen sich die Fluorderivate stärker wirksam als die Chlorderivate. Gegenüber Cortisonacetat besitzt 9 α -Fluorhydrocortisonacetat nach Boland (18) eine zwanzigmal stärkere Wirkung hinsichtlich der Glykogenaffinität und eine viermal stärkere Wirkung hinsichtlich der Thymusinvolution. Nach Slater (144) ändern 4 mg täglich Dexamethason den Nüchternblutzucker nicht; 2 - 4 mg täglich können aber die Stoffwechsellage eines Diabetikers deutlich verschlechtern. Schoen (137) fand bei der Testung der glucocorticoiden, mineralocorticoiden und antiinflammatorischen Wirkung des Dexamethasons bei Ratten, daß sich seine Wirkung im Vergleich zu Hydrocortison wie folgt verhält:

NN-Atrophie:	700 mal stärker als Hydrocortison
Thymusinvolution:	400 mal stärker als Hydrocortison
Granulomunterdrückung:	190 mal stärker als Hydrocortison

Glykogenspeicherung: 17 mal stärker als Hydrocortison

Einfluß auf Blutzellen

Auch auf die Blutzellen hat Dexamethason einen spezifischen Einfluß:

4 x 0,5 mg in 6-stündigem Abstand über 24 Stunden senken nach S l a t e r (144) die Eosinophilen nicht, 4 x 1 mg dagegen stark. Bei einer Dosis von 4 mg in sechsstündigem Intervall sind die Eosinophilen 10 - 12 Stunden nach der ersten Gabe praktisch aus dem Blut verschwunden. Bei Dosen, welche die Eosinophilen deutlich senken, fallen nach S l a t e r (144) auch die Thrombocyten um 40 - 80 %, ab. Die Änderung der Lymphocyten und Granulocyten ist nicht signifikant.

Hemmung der ACTH-Bildung

Die Hemmung der endogenen ACTH-Bildung ist nach F r e y b e r g (61) auch beim Menschen erheblich verstärkt. Dexamethason wirkt nach S l a t e r (144) im akuten Versuch beim Menschen etwa 30 mal stärker hemmend auf die Hypophyse als Prednison. Bei chronischer Gabe, jeweils alle acht Stunden hemmen nach S l a t e r (144) 0,5 - 1 mg Dexamethason die Hypophyse ebenso stark wie 9 mg Prednisolon oder 37,5 mg Hydrocortison.

Abbau und Ausscheidung

Die biologische Halbwertszeit bei i. v. Gabe beträgt für Dexamethason nach F r e y b e r g (61) 170 - 120 Minuten; sie entspricht etwa der Prednisolons. Die Verstärkung der Wirkung dürfte demnach durch die Molekülstruktur und nicht durch einen verzögerten Abbau bedingt sein.

Nebenwirkungen

Als Nachteil, der eine breite therapeutische Anwendung verhindert, ist nach B o l a n d (18) die Tatsache zu betrachten, daß selbst eine geringe Dosis Dexamethason eine erhebliche Flüssigkeitsretention bewirkt, die in einigen Fällen zur Intoleranz führte. Auch bei Behandlung mit Dexamethason flammt nach G a u d i a n o (64) die Polyarthrititis wieder auf, sobald das Präparat abgesetzt wird, gleichgültig wie lange behandelt wurde.

Als spezifische Nebenwirkungen treten nach G a u d i a n o (64) bei Dexamethason relativ häufig Zunahme des Blutalkali, Anstieg des Blutzuckers und Mond-

gesicht auf; ein etwa vorhandener Diabetes soll dagegen kaum beeinflusst werden. Durch das Zusammentreffen der säureproduzierenden und antiproliferativen Wirkung kann es, besonders bei prädisponierten Patienten, nach K a i s e r (91) zum Auftreten eines Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwürs kommen. Unter Dexamethason scheinen aber nach K a i s e r (91) die Magenerscheinungen seltener aufzutreten als bei Prednison und Prednisolon. Nach H o l l a n d e r (83) leistet das Dexamethason durch seine Appetit- und Gewichtssteigerung bei untergewichtigen Polyarthritikern gelegentlich gute Dienste. Auch die psychische Stimulierung kann bei Depressionen erwünscht sein. Dafür ist aber nach H o l l a n d e r (83) die größere Ödembildung in Kauf zu nehmen.

Gegenüber Prednison und Triamcinolon ist Dexamethason nach G a u d i a n o (64) durch den Vorteil der rascheren Wirkung ausgezeichnet, dem aber der Nachteil kurzer Wirkungsdauer und größerer Häufigkeit von Nebenwirkungen gegenübersteht. Nach B u n i m, B l a c k und P e t e r s o n (29) unterscheidet sich Dexamethason jedoch von allen anderen Glucocorticoiden durch seine stärkere katabole Wirkung; diese Tatsache hat zur Folge, daß Polyarthritiker, die längere Zeit mit Dexamethason behandelt werden, besonders durch Osteoporose gefährdet sind. G a u d i a n o (64) empfiehlt die gleichzeitige Gabe von Antazida. Die Kost soll kräftig sein und ausreichend Eiweiß, Kalk und Vitamin D enthalten. Bei längerer Behandlung, insbesondere von alten Patienten, sollten nach G a u d i a n o (64) gleichzeitig Sexualhormone (Androgene) gegeben werden. Die hoch wirksame Dexamethasontherapie ist nach M i e h l k e (116) in den Fällen überlegen, in denen man mit sehr niedrigen Steroiddosen als Dauertherapie auskommt.

Paramethason

Anlässlich des 1. Internationalen Endokrinologenkongresses in Kopenhagen berichtete Z a f f a r o n i (zit. 64) erstmals 1960 über tierexperimentelle Prüfungsergebnisse mit einer großen Reihe von Glucocorticoiden, bei denen die Einführung eines Fluoratoms an C₆ und C₉ gelungen war. Unter diesen Substanzen befand sich das C-21-Acetat des 6 α -Fluoro-16 α Methylprednisolon = Paramethason, das gegenüber Hydrocortison nach H o l l a n d e r (83) eine 60-mal stärkere antiinflammatorische Wirksamkeit im Granulomtest aufweist.

Noch im gleichen Jahr berichteten S c h m i d und L y s t e r (zit. 147) über weitere vergleichende Untersuchungsergebnisse einfacher oder doppelt fluorierter Glucocorticoide. Für das Paramethason fanden diese Autoren gegenüber Hydrocortison eine 50 mal stärkere Entzündungshemmung und einen 150 mal stärkeren Effekt im Leberglykogenest.

Bezogen auf entsprechende DOCA-Mengen war die Na-Retention ebenso wie bei Prednisolon geringer als 0,02. Dieses erst vor kurzem in Amerika entwickelte Paramethason, bei welchem das Fluoratom des Dexamethasons von C₉ nach C₆ gerückt ist und dessen Wirkung gering abgeschwächt ist, bringt klinisch nach den Erfahrungen H o l l a n d e r s (83) keine wesentlichen Vorteile. Die Wirkungsintensität des Paramethasonacetats liegt zwischen dem des Prednisolons und Dexamethasonacetats.

Nach orientierenden klinischen Versuchen entspricht ferner der glucosesteigernde Effekt nach oraler Applikation etwa dem des Dexamethasons.

Bezüglich der N-Bilanz, der Elektrolyte und insbesondere der Ca-Ausscheidung verhält sich nach D o n a t (44) das Paramethason etwa wie gleiche Dosen Prednisolon. In den klinischen Versuchen wurde ferner ein Anstieg der Kreatin- und Kreatininelimination im Harn beobachtet.

Bei der Prüfung der Glucocorticoide interessiert schließlich auch die Hemmung des HV-NNR-Systems insbesondere wegen der Frage einer Dauerbehandlung.

Die Hemmung der Mobilisierung von 17-ketogenen Steroiden durch 25 I. E. ACTH und 2 g Metopin i. v. war in den Versuchen von D o n a t (44) nach der Dexamethason-Applikation wesentlich größer als nach der Anwendung gleicher Dosen Paramethason.

Zusammenfassend möchte ich hier nach H e l w i g (78) eine Übersicht über den Wirkungsvergleich der wichtigsten Glucocorticoidpräparate geben:

1. Cortison wird wegen seines starken mineralocorticoiden Effektes kaum mehr angewandt.
2. Hydrocortison wird aus demselben Grund nur noch zur lokalen Behandlung verwendet.
3. Prednison und Prednisolon sind praktisch frei von mineralocorticoider Wirkung und für alle Indikationen der Glucocorticoidtherapie gleich gut geeignet. Die übrigen Derivate unterscheiden sich nur gering im quantitativen Verhältnis einzelner Effekte voneinander.
4. Triamcinolon besitzt eine etwas stärkere entzündungshemmende und antiallergische Wirkung als Prednison. Magensekretion, Appetit, Psyche,

Na-Retention sowie die Neigung zu Ödemen und Purpura sollen weniger stark ausgeprägt sein; dagegen sind die Zeichen des Hypercortisonismus besonders ausgeprägt mit Mondgesicht, Hirsutismus, Muskelschwäche und Osteoporose.

5. Methylprednisolon unterscheidet sich im Wirkungsvergleich nicht nennenswert von Triamcinolon.
6. Methylenprednisolon soll sich durch eine besonders geringe Hemmung auf die Hypophyse auszeichnen.
7. Dexamethason besitzt eine besonders starke Hypophysen-Hemmwirkung, besonders ausgeprägt sind die antiphlogistischen, magensekretionfördernden und osteoporosefördernden Wirkungen.

Abschließend möchte ich dazu eine Tabelle von H e l w i g (77) - modifiziert - zum Wirkungsverhältnis der einzelnen Glucocorticoide anführen.

	Cortison	Hydrocortison	Prednisolon	Triamcinolon	6-Methyl- prednisolon	16-Methylen- prednisolon	Paramethason	Dexamethason	Prednison (rectal)
Antirheumatisches Wirkungsverhältnis	1	1,4	5 1	6-7 1,2-1,4	6-7 1,2-1,4	4,2 0,88	12,5 3,11	3,5 11,0	0,7
Hypophysenhemmung	-	1	3-4	2	4-8	1	16	10-20	1,4
Entzündungshemmung	1	1	3,3-4	5	60	8,3	40-50	123-190	-
Glucocorticoid Wirkung (experimentell)	1	2	4,5-5	5	7,5	7	150	20-25	5
Mineralocorticoid Wirkung (Na-Retention)	1	0,95	6,0	-	1,5	0,64	0,2	36	-

IV. NEBENWIRKUNGEN: HYPERCORTISONISMUS

1. Allgemein

Die therapeutische Verwendung von Glucocorticoiden muß auf der sorgfältigen Abwägung zwischen den günstigen Wirkungen und den möglichen Nebenwirkungen beruhen. Dies ist besonders bei einer Behandlung mit hohen Dosen und bei der Langzeitbehandlung notwendig. Unter Hypercortisonismus versteht man nach K u e m m e r l e (103) die Summe der Nebenwirkungen und Komplikationen, die bei Verabreichung von Cortison und seinen Derivaten auftreten. Da die Erscheinungen des Hypercortisonismus grundsätzlich in Ursache und Ausprägung denen des echten Morbus Cushing gleichen, spricht man auch von einem Cushing-artigem Syndrom. Solche entwickeln sich nach B o l a n d (11) bei 66 - 88 % aller Patienten, die therapeutische Dosen von Steroiden bekommen. Bei einer gemeinschaftlichen Untersuchung von B u n i m und B l a c k (28) an 546 Patienten zeigten 72 % leichte und 26 % schwere Erscheinungen; ausgesprochen schwere Komplikationen werden mit 5 - 10 % angegeben. Die Häufigkeit und Schwere der Symptome ist nach S l o c u m b , P o l l e y und W a r d (145) abhängig von der Höhe und der Dauer der Hormonbehandlung: Verabreicht man über 75 mg Cortison pro Tag, dann ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen dreimal so groß wie bei einer Dosis von unter 75 mg. B o l a n d (13) hat für Cortison eine Nebenerscheinungsquote von 70 % und für Hydrocortison eine Quote von 50 % ermittelt. Das Zustandsbild des Hypercortisonismus, das uns im Morbus Cushing mit einer mehr oder minder ausgeprägten Überfunktion der hydrocortison-produzierenden Adenome oder mit hypertrophierten Anteilen der NNR begegnet, kann nach K r a c h t (100) durch lang anhaltende und hochdosierte therapeutische Zufuhr von Corticoiden ebenso entstehen wie nach abruptem Absetzen einer ebenso hochdosierten und langdauernden Medikation von Corticoiden ein dem Morbus Addison ähnliches, adynamisches Bild. Solche Nebenerscheinungen lassen sich nach I v a n o v a (89) frühzeitig erkennen, indem man Probedosen von Cortison (50 mg) gibt und die Wirkung nach 5, 15, 30, 45 und 60 Minuten plethysmographisch in Wasser von 4⁰ Celsius beobachtet. Es ergeben sich drei Reaktionstypen:

1. normal träges Plethysmogramm
2. labiles, stark schwankendes Plethysmogramm
3. ein Zwischentyp, der am häufigsten ist.

Der Typ 1 verträgt nach I v a n o v a (89) die Corticoide gut, der Typ 2 ausgesprochen schlecht; bei Typ drei sind sie zwar anwendbar, jedoch mit gebotener Vorsicht.

Der exogene Hypercortisonismus bei der Gabe von Cortison und seinen Derivaten ist nach S l o c u m b (145) ein komplexes Geschehen und manifestiert sich. Der Hypercortisonismus kann mild und larviert sein, mäßig stark oder schwer verlaufen, er kann in einer mehr akuten oder in einer mehr chronischen Form auftreten. Die akute Form entwickelt sich nach S l o c u m b (145) während der Verabreichung großer Dosen von Cortison entweder während der hochdosierten Behandlung von akut Erkrankten oder während der Anfangsbehandlung von chronischen Krankheiten mit höherer Dosis. Die Erscheinungen können in wenigen Tagen auftreten und von Anfang an schwer verlaufen. Man vermeide nach S l o c u m b (145) daher, wenn irgendmöglich, die initiale zu hohe Stoßbehandlung und beginne grundsätzlich mit der eben wirksamen Dosis. Der chronische Hypercortisonismus tritt nach S l o c u m b (145) viel häufiger auf, wenn eine akute Phase desselben während der Behandlung des rheumatischen Grundleidens durchgemacht wurde. Auch wenn die Symptome des Hypercortisonismus in der Zwischenzeit während der die c. P. mit Steroiddosen, die unter der Cushingschwelle liegen, behandelt wurde, völlig abgeklungen waren, tritt bei Wiedererscheinen des Hypercortisonismus dieser infolge der Sensibilisierung der Organismus durch Steroide während der akuten Phase jetzt in chronischer Form auf (145.)

Die akute Form kann aber auch direkt in die chronische übergehen. Der chronische Hypercortisonismus kann nach K u e m m e r l e (103) unter der Behandlung mit Steroiddosen auftreten, die unter der physiologischerweise gebildeten Hormonmenge liegen (unter 30 mg Hydrocortison, unter 7,5 mg Prednison). Die Ursache ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß eine vorausgehende höhere Dosierung das Gewebe für die Einwirkung der Corticoide empfindlich macht und daß die Funktion der NNR künstlich einseitig zuungunsten der Corticoide verschoben wird.

Die einzelnen Menschengruppen sind ganz verschieden empfänglich. Der Empfindlichkeit nach folgen nach K u e m m e r l e (103):

Frauen im Klimakterium, menstruierende Frauen, Männer über 60 Jahren, Jugendliche beiderlei Geschlechts; erwachsene Männer zeigen auch bei hohen Dosen die geringsten Erscheinungen. Besonders Kinder scheinen nach B u n i m und B l a c k (28) gegenüber den Erwachsenen durch Cortison gefährdet zu

sein, wie aus einer Tabelle von B u n i m (28) hervorgeht, in der 44 Kranke im Alter von 2 - 20 Jahren angeführt sind, allerdings ohne Angabe der Dosis.

Im einzelnen fand sich:

Facies lunata	38
Abnorme Fettanhäufung	23
Akne	14
Hirutismus	12
Striae	8
Periphere Ödeme	7
Lebervergrößerung	6
Schlaffes Abdomen	6
(nur bei Kindern bis zu acht Jahren)	
Pigmentation	6
Tremor	4
Furunkulose	4
leichte Glukosurie	3
Schlaflosigkeit	2
Petechien	1

Nach B u n i m (28) kann sich nach lang dauernder Verabreichung von Cortison oder ACTH bei Kindern in vereinzeltten Fällen eine interstitielle, plasmazelluläre Pneumonie einstellen.

Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen und Komplikationen der Corticoidtherapie sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Die wichtigsten sind nach K u e m m e r l e (103):

Höhe der Hormondosis, Art des Steroids, Dauer der Verabreichung, Art der zu behandelnden Krankheit, individuelles Reaktionsvermögen, Lebensalter, Geschlecht, Vorkrankheiten und familiäre Belastung. Nach den Beobachtungen von L o u q u o t , G a u c h e r und M a t h i e u (108) an 150 Patienten, die wegen rheumatischer Affektionen 4 Monate bis 4 Jahre lang mit 50 mg Cortison täglich behandelt wurden, traten bei diesen folgende Nebenwirkungen auf:

Fettsucht	18 %
Gastritis	13,2 %
Aktivierung einer Tuberkulose	6,6 %

Artifizielle Hypertension	6 %
Banale Infekte	4 %
Spontanfrakturen	4%

H e n c h und W a r d (81) verstehen unter Nebenwirkungen Erscheinungen, die bei der Behandlung als Folge der einfachen Hormonüberdosierung auftreten; unter einer Komplikation, wenn ein zusätzlicher Faktor am Geschehen teilnimmt. Eine Nebenwirkung ist nach H e n c h (81) bei der Behandlung der P. z. B. das Vollmondgesicht, die Purpura, die Gewichtszunahme und anderes, also Erscheinungen, die bei jedem Menschen auftreten können; eine Komplikation dagegen ein Ulcus ventriculi, da hier ein Faktor, die Neigung zur Superacidität, zur verminderten Schleimbildung oder zur Ulcuserstehung hinzukommen muß.

2. Erscheinungen leichterer Art

Als leichtere Nebenerscheinungen der Glucocorticoide gelten nach K u e m m e r l e (103):

Erhöhtes Wärmegefühl bei normaler Körpertemperatur, Leere-, Schwere-, Völle-, Druckgefühl und Benommensein im Kopf. Nicht selten sind Schwindelgefühl mit unklarem Sehen ohne Nystagmus oder Sehstörungen in Form von Flimmern, verwaschenes Sehen, Farbensehen und Öhrensausen. Seltene Klagen sind: Häufiges Wasserlassen, Harndrang, Flatulenz, Meteorismus und Parästhesie in den Fingern.

Schlaflosigkeit, ein Symptom, das bei allen Derivaten bei höherer Dosierung vorkommt, ist nach B o l a n d (8) in der Dauerbehandlung in kleinen Dosen (4 - 12 mg) bei der Verabreichung von Triamcinolon vielleicht etwas häufiger als bei Dexamethason oder Prednison.

Symptome von seiten des Kreislaufapparates wie Dyspnoe, Druck auf der Brust mit Beengung, präcardiale Schmerzen mäßigen Grades und Herzklopfen sind Erscheinungen, die bei niedriger Dosierung nach B o l a n d (8) im allgemeinen selten sind und unter Prednison- und Prednisolongabe häufiger auftreten als bei den neueren Derivaten; leichte Sedativa helfen darüber hinweg.

Kopfschmerzen

Kopfschmerzen scheinen nach K u e m m e r l e (103) am häufigsten unter der Anwendung von Triamcinolon und 6-Methylprednisolon (= Medrol) seltener unter Dexamethason bzw. Prednison und Prednisolon aufzutreten. Die Häufig-

keit beträgt nach K u e m m e r l e (103) bei Triamcinolon etwa 3 %, bei Medrol 1 %, bei Dexamethason und Prednisolon 0,5 %. Kopfschmerzen sind häufig verbunden mit Flimmern vor den Augen und auch mit leichten Schwindelerscheinungen. Die Ursache ist nicht bekannt.

Hyperhidrose

Hyperhidrose im Sinne von Schweißausbrüchen oder von starkem Schwitzen tags oder nachts ist nach K u e m m e r l e (103) ebenfalls nicht allzu selten. Die Erscheinungen sind bei höherer Dosierung häufiger als bei niedriger; nach den Erfahrungen von K u e m m e r l e (103) sind alle Derivate des Cortisons etwa gleichstark beteiligt, am geringsten vielleicht Medrol und Triamcinolon.

Unangenehme Geschmackssensationen im Mund sind nach K u e m m e r l e (103) eine seltene Erscheinung und werden manchmal unter Triamcinolon und Medrol angegeben, selten unter Prednisolon und Dexamethason.

EKG-Veränderungen

Auch EKG-Veränderungen können manchmal als Nebenerscheinungen der Glucocorticoide auftreten. Unter 600 mit verschiedenen Corticoiden unterschiedlicher Dosierung behandelten Rheumatikern zeigten sich nach S c a l a b r i n o (132) deutliche EKG-Veränderungen, zumeist ST-Senkung und T-Abflachung bis zum Negativen, QT-Verlängerung bei breitem T sowie das Hegglin-Syndrom: Einfall des zweiten Herztones vor T-Ende. Digitalismedikation verschlimmerte die Symptome. S c a l a b r i n o (132) sieht vor allem den durch Glucocorticoide hervorgerufenen Kaliummangel als Ursache für die Störungen der Reizausbreitung im Herzen an.

Appetitssteigerung

Eine Steigerung des Appetits ist nach K u e m m e r l e (103) eines der häufigsten Symptome. Besonders bei der Behandlung mit Cortison, Prednison und Dexamethason fällt die Appetitssteigerung auf, weniger bei Methyprednisolon, und Triamcinolon. Am stärksten wirkt nach B o l a n d (8) Dexamethason, das schon in Dosen von 0,5 mg eine unangenehme Appetitsteigerung hervorrufen kann; am geringsten Triamcinolon, bei der die Zunahme des Appetits meist

nicht selten sogar von einer Anorexie begleitet ist. Bei der Gabe von 50 - 100 mg Prednison oder dessen Derivate schlägt die Appetitsteigerung nach B o l a n d (8) häufig nach einigen Wochen in eine Anorexie um. Diese ist meist begleitet von Übelkeit, Druck im Oberbauch, krampfartigen Schmerzen und Völlegefühl.

Gewichtszunahme

Die Folge der Appetitsteigerung ist eine Zunahme des Körpergewichts. Der Grad der Gewichtszunahme geht nach K u e m m e r l e (103) in Folge der Erhöhung des Ruheumsatzes nicht mit der vermehrten Nahrungsaufnahme parallel. Das Gewicht kann in 14 Tagen aber um mehrere Kilogramm ansteigen. Das Fett wird nach N e u s t a d t (119) vorwiegend im Gesicht, im Nacken, in den Supraclaviculargruben, am Bauch und an den Hüften abgelagert. Die Extremitäten bleiben nicht ganz verschont, so daß das typische Bild der Cushing-Fettsucht, nämlich Fettansatz an Rumpf und Schwund der Extremitäten nicht voll imitiert wird. Die Zunahme des Gewichts ist nach N e u s t a d t (119) am stärksten unter Dexamethason, dann folgen Prednison und Prednisolon, Cortison und Hydrocortison; unter 6-Methylprednisolon ist die Gewichtsschwankung gering. Bei Triamcinolon kommt es nach F r e y b e r g (61) in der ersten Woche meist zu einer leichten Gewichtsabnahme (1 - 3 Pfund) dann ändert sich wenig. Es können auch alarmierende Gewichtsstürze von 9 Kilogramm und mehr einsetzen. Neben der Anorexie ist nach F r e y b e r g (61) in diesen Fällen die Steigerung des Ruheumsatzes über die Norm hinaus als Ursache anzusehen. Bei sehr hohen Dosen (ab 100 mg Prednison) schwindet der Appetit. Bei hohen Dosen wirkt sich nach F r e y b e r g (61) auch die katabole Stoffwechsellumstellung aus, die zu einem ausgedehnten Schwund des Gewebes führt. Unerwünschte Gewichtsteigerungen lassen sich vermeiden, wenn man dem Kranken kalorisch beschränkte Kost zuführt. Erlaubt man nur 1200 - 1400 Kalorien, dann bleibt nach F r e y b e r g (61) die Gewichtszunahme sogar unter Dexamethason aus. Bei den älteren Derivaten ist die Gewichtszunahme nach B e i c k e r t (2) auf eine Ödemneigung zurückzuführen, während sie bei neueren auf einer echten Substanzzunahme beruht. Auf Grund der appetitsteigernden Wirkung, eines gewissen analgetischen Effektes wegen und zur Bekämpfung der Ödeme hat Z i c h a

(163) insbesondere bei Tumorkachexie mit Dosen von 20 mg Dexamethason täglich sehr günstige Erfolge erzielen können.

Striae

Eine Folge der Gewichtszunahme sind nach K u e m m e r l e (103) im allgemeinen die Striae. Sie treten besonders an Körperstellen auf, die durch die Fettanlagerung am stärksten gedehnt werden, also am Bauch, an den Hüften, den Oberschenkeln und an der Brust. Bei rascher Gewichtszunahme von Jugendlichen sind sie nach K u e m m e r l e (103) nicht Folgen der katabolen Stoffwechselvorgänge, also Folge des Schwunds des Unterhautzellgewebes, sondern einfach eine Folge der Hautdehnung. Bei höheren Dosen der neuen Derivate können Striae nach K u e m m e r l e (103) auch ohne Zunahme des Gewichts oder des Körpervolumens auftreten, diese sind dann Folgen der antianabolen Stoffwechseleinstellung. In solchen Fällen schlägt K u e m m e r l e (103) vor, die Dosen zu reduzieren.

Vollmondgesicht

Eine typische Nebenerscheinung der Glucocorticoide, die nach C a p l a n (31) im wesentlichen als Folge der Gewichtszunahme anzusehen ist, stellt das Vollmondgesicht (Facies lunata) dar. Sie gibt nach K u e m m e r l e (103) vielen mit Steroiden behandelten Kranken ein charakteristisches Aussehen. In leichteren Fällen besteht es in einer Zunahme des Gewebes der Wangen, in stärkeren auch der Schläfen, der Stirn, des Halses, der Supraclaviculargrube und des Nackens (Buffalotyp). Gesicht und Hals können nach C a p l a n (31) von einem Tag zum anderen anschwellen, sie bestehen dann aus einem festen Ödem. Die Wangen, häufig das ganze Gesicht sind gerötet, bei monatelanger Dauer sieht man hier auch feine Gefäßerweiterungen auftreten. Das Vollmondgesicht tritt nach C a p l a n (31) nicht bei jeder hoch dosierten oder lang dauernden Steroidbehandlung auf, gleichgültig welches Derivat verwendet wird, eine vermehrte Füllung der Wangen ist aber immer festzustellen. Kinder und Jugendliche beiderlei Geschlechts werden nach C a p l a n (31) stärker betroffen als Erwachsene, junge Frauen wiederum häufiger als ältere. Unter Prednison bildet sich nach C a p l a n (31) das Vollmondgesicht in etwa 30 - 50 % der Fälle, etwas niedriger sind die Zahlen für Medrol und Triamcinolon. Die niedrigste Dosis unter der sich bei jungen Mädchen ein Vollmondgesicht entwickelte, war nach K u e m m e r l e (103) 3 mg Prednison pro Tag. Das Rundgesicht ist jedoch nicht gebunden an eine gleichzeitige Gewichtszunahme.

Da nach K u e m m e r l e (103) ein Teil der Volumenzunahme des Gesichts und des Halses in einer Einlagerung von Wasser besteht, kann man unter Verabreichung von Diuretika eine Linderung der Verunstaltung erzielen.

3. Hauterscheinungen

Akne

Wie beim Morbus Cushing, so kann sich nach D u b o i s (zit. 103) auch bei der höher dosierten Steroidbehandlung ab 14 - 21 Tagen eine Entzündung der Talgdrüsen entwickeln. Bei Jugendlichen mit Neigung zu Akne vulgaris verschlimmern nach K u e m m e r l e (103) schon 7,5 mg Prednison das Bild. Aus der Akne vulgaris wird die indurata und conglobata; Stirn, Wangen, Hals, Nacken und Rücken können übersät sein von kleinen Eiterpusteln. Diese Steroidakne des Disponierten ist nach K u e m m e r l e (103) harmlos, sie hinterläßt aber zahlreiche Narben. Selten sind auch die Augenbrauen, das Kopf- und Schamhaar betroffen. Bei Frauen entwickeln sich nach D u b o i s (zit. 103) Furunkel-Abszesse relativ häufig an den großen Labien und am Damm. Alle Derivate des Cortisons wirken nach K u e m m e r l e (103), was die Ausbildung der Akne anbetrifft, gleich, danach können Dosen ab 7,5 mg Prednison nach zwei Wochen bis mehreren Monaten eine Steroidakne auslösen. In der Dauertherapie der P. schwankt nach K u e m m e r l e (103) die Häufigkeit bei Prednison um 15 %, bei Triamcinolon um 17 % und bei Medrol um 8 - 11 %. Infiltrate und Abszedierungen sind dabei Erscheinungen der geschwächten Infektionsabwehr. K u e m m e r l e (103) schreibt: " Ist eine Reduzierung der Steroiddosis nicht möglich, so muß laufend antibiotisch behandelt werden, anfangs mit Penicillin, nach zwei bis drei Wochen mit anderen Antibiotikas. Bei hohen Steroiddosen (über 50 mg Prednison) können selbst höchste Antibiotikadosen versagen. In solchen Fällen ist ein vorübergehender Abbruch der Behandlung nötig".

Pigmentierung

Die Zunahme der Pigmentierung der Haut war nach K u e m m e r l e (103) früher unter der Behandlung mit ACTH häufiger als unter Cortison, da die meisten ACTH-Präparate kleine Mengen von Melanophorenhormon enthielten.

Prednison steigert nach B u n i m und B l a c k (28) die Pigmentbildung etwa ebenso wie Cortison, nämlich etwa in 10 % der Fälle. Die Ursache beruht nach B u n i m (28) wahrscheinlich in einer direkten Anregung der Pigmentzellen durch die Steroide, da auch bei Kranken mit HVL-Infussizienz eine Pigmentierung eintreten kann. K u e m m e r l e (103) sah die fleckige Pigmentierung besonders im Gesicht und am Hals lokalisiert, eine Pigmentierung an den Armen sah er nur bei den höher dosierten Steroidbehandlungen. Starke, meist fleckige Anhäufung der Pigmente wird von B o l a n d (13) beschrieben. Unter der Hormongabe können sich nach G o l d m a n und R i c h f i e l d (zit. 103) vorhandene Naevi pigmentosi vergrößern; auch neue können auftreten, die sich nach Beendigung der Behandlung nicht immer zurückbilden. Eine maligne Entartung der Naevi wurde jedoch nicht beobachtet. Bei fleckiger Anhäufung der Pigmente an belichteten Körperpartien wirken nach K u e m m e r l e (103) Lichtschutzsalben günstig.

Erytheme

Bei einem Teil der mit Glucocorticoiden behandelten Fälle entwickeln sich nach B u n i m und B l a c k (28) Erytheme, besonders im Bereich des Gesichts, aber auch am Hals, am Nacken und auf der Brust. Es sieht aus wie ein frischer Sonnenbrand und kann lange gleichbleibend fortbestehen. Diese Erytheme sind nach B u n i m und B l a c k (28) bei allen Steroiden beobachtet worden, sie scheinen aber unter der Gabe von Triamcinolon etwas häufiger und stärker ausgeprägt zu sein. Davon zu unterscheiden sind flüchtige Rötungen, die 5 - 20 Minuten bestehen, dann wieder abklingen und sich zweibis zehnmal täglich wiederholen können. Sie betreffen nach B u n i m und B l a c k (28) meist das Gesicht, häufig auch den Hals, die Schulter und die obere Brust. Die Haut fühlt sich heiß an, die Kranken klagen über ein unangenehmes Brennen; nicht selten sind sie mit einer verstärkten Schweißbildung verbunden. Betroffen sind meist klimakterische Frauen. Die Gefäßreaktionen können nach B u n i m (28) trotz Weitergabe des Hormons möglicherweise nicht mehr auftreten, unter Dexamethason scheinen sie seltener zu sein. Ein häufiges, aber wenig beobachtetes Symptom ist nach K u e m m e r l e (103) das Auftreten eines konstant kleinflächigen Erytems in der Hand, sowohl an den Fingern als auch auf den Handflächen. Eine Behandlung ist nach K u e m m e r l e (103) nicht möglich, es sei denn mit einem Wechsel des Cortison-Derivats.

Ecchymosen

Ecchymosen und Purpura sind nach F r e y b e r g (61) eine weitere Erscheinung des chronischen Hypercortisonismus. Die Blutungen sind meist kleinfleckig und multipel und betreffen besonders Ober- und Unterschenkel, sie können aber auch pfennig- bis handtellergrößer werden und im Bereich des Brustkorbs, an den Unter- und Oberarmen auftreten. Bei großflächigen Blutungen sind nach F r e y b e r g (61) die betreffenden Hautstellen empfindlich, sonst merken die Kranken nichts. Betroffen sind so gut wie nur Frauen, ältere häufiger als jüngere. Die Häufigkeit ist hinsichtlich der einzelnen Steroide verschieden. Bei Cortison und Hydrocortison fand sie S l o c u m b (145) in 2 - 5 %; bei Prednison und Prednisolon schwanken die Angaben von B o l a n d (10) bei Medrol zwischen 0 und 22 % und bei Triamcinolon zwischen 1 und 14 %. Bei Dexamethason entwickelten sich nach L i c h t w i t z und G r e s l é (105) die Blutungen der Haut in 2 % der Fälle. Die Blutungen stellten nach K u e m m e r l e (103) kein schwerwiegendes Problem dar, sie mahnen aber zur Vorsicht und zur Revision der Steroiddosen. Das Rumpel-Leede-Symptom ist nach den Erfahrungen von K u e m m e r l e (103) nicht immer positiv. Ecchymosen, die unter Prednison oder Medrol aufgetreten sind, können nach K u e m m e r l e (103) unter Triamcinolon oder Dexamethason verschwinden. Die Untersuchung der Gerinnungsverhältnisse ergibt nach K u e m m e r l e (103) keine pathologische Abweichung.

Hypertrichose

Die Zunahme der Behaarung war nach K u e m m e r l e (103) eine der ersten Nebenerscheinungen, die man nach Verabreichung von ACTH feststellte. Man glaubte, daß der Hirsutismus durch eine vermehrte Bildung der Androgene der NNR zustande kommt. Dies erwies sich jedoch nach F r i e d l a e n d e r (63) als unzutreffend, nachdem Cortison und dessen Derivate dieselbe Eigenschaft zeigten. Bei etwa 1/5 - 1/4 der behandelten Frauen vermehrte sich nach F r i e d l a e n d e r (63) von der dritten Behandlungswoche ab die Behaarung im Gesicht, an Armen und Beinen, Bauch, Brust und Rücken; die Haare sprossen nicht selten etwas dicker und dunkler. Das Haupthaar verstärkt sich nach F r i e d l a e n d e r (63) nicht. Der Effekt ist relativ unabhängig von der

Dosis: 10 mg Prednison, 8 mg Medrol und 1 mg Dexamethason reichen nach F r i e d l ä n d e r (63) aus, um das Haarwachstum anzu regen; bei einer Dosis von 50 - 100 mg Cortison pro Tag sind nach F r i e d l a e n d e r (63) etwa 1/5 der behandelten Frauen betroffen, andere sprechen von einem Drittel. Die Derivate wirken im allgemeinen etwas stärker. Nach mehrmonatiger Prednisontherapie mit Erhaltungsdosen zeigten nach B u n i m (28) 10 von 15 einen recht unangenehmen Hirsutismus, unter Medrol nach R o s e n b e r g (129) 5 von 74. Dexamethason entspricht nach B u n i m (28) etwa dem Prednison. Triamcinolon regt nach F r i e d l a e n d e r (63) das Haarwachstum bei weitem am stärksten an, schon in Dosen von 4 - 16 mg und bei einem Prozentsatz von 21. Nach K u e m m e r l e (103) ist der Steroid - Hirsutismus reversibel.

4. Neuromuskuläre Erscheinungen

Nach F a u l o n g und L a u r a s (54) treten in etwa 1 % aller mit Cortison behandelten Fälle neuromuskuläre Komplikationen auf, vor allem: Polyneuritiden, Myopathien (echte Atrophien durch Nekrosen), Tetanie, Encephalitiden und myasthenische Krisen; provozierte Epilepsien können sich nach W y s s (161) bis zum Status epilepticus steigern.

Zentralnervensystem

Die psychischen Störungen reichen nach B o l a n d und H e a d l e y (21) von der einfachen Euphorie bis zu schweren Psychosen. Bedeutsam sind Änderungen der allgemeinen Affektivität und des Antriebes. Bei einem kleineren Teil finden sich nach B o l a n d (21) negative Wirkungen im Sinne einer Antriebs- hemmung, Konzentrationsschwäche, leichter Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit und Schwächegefühl. Häufig ist das Schlafbedürfnis herabgesetzt, nicht selten wird über Schlaflosigkeit geklagt. Eine gewisse Gefahr der euphorisierenden Wirkung wird von W y s s (161) in der Erzeugung einer Sucht bei disponierten Patienten gesehen. In den von W y s s (161) beobachteten Fällen von Cortison- süchtigkeit fällt die Tatsache auf, daß die tägliche Erhaltungsdosis relativ klein ist (zwischen 50 - 100 mg Cortison und zur Herbeiführung der ermüdenden psychischen Wirkung auch bei jahrelangen Abusus genügt. Manchmal werden die

affektiven Reaktionen ins Pathologische übersteigert: die allgemeine Aktivität wird dann zur Hyperaktivität und zur psychomotorischen Unruhe, der gelockerte Ideenablauf zur Ideenflucht, die gehobene Stimmung zur mechanischen, die gedrückte zur depressiven, eine Antriebshemmung zur Apathie. G l o o - k e r und S c h e i n (67) unterscheiden die Gesamtheit der biopositiven Reaktionen, die sich zu einer Steigerung der gesamten Vitalität vereinigen können und die Gruppe der bionegativen Reaktionen, die in erster Linie Reizbarkeit, Gespanntheit, Unruhe und affektive Labilität umfassen.

Die schwerwiegendste Komplikation ist die echte Psychose. G l o o k e r und S c h e i n (67) unterscheiden zwei Typen: eine affektive Psychose, die nach Absetzen der Hormonbehandlung bestehen bleibt und einen organischen Typ, der nach Absetzen der Therapie abklingt. Der Gesamtablauf ist im allgemeinen günstig. Der größte Teil der Patienten benötigt nach K u e m m e r l e (103) vier bis zwölf Wochen zur Ausheilung, ein kleinerer Teil bedarf dazu ein bis zwei Jahre. Bei Beginn und nach Absetzen der Hormonbehandlung scheint die Gefahr der Psychose am häufigsten. Kranke, die einmal mit einer Psychose reagiert haben, können nach K u e m m e r l e (103) eine zweite Behandlung mit demselben Steroid gut vertragen. Man kann keine feste Beziehung herstellen zwischen dem Beginn einer Psychose und der täglichen bzw. der gesamten Hormondosis. Nicht selten beginnt sie nach K u e m m e r l e (103) schon in den ersten Tagen, meist nach zwei bis vier Wochen, und zwar bei Cortisondosen über 50 mg und Prednison über 20 mg; hohe Cortisondosen wirken häufiger depressiv als euphorisierend.

Unter Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon und Dexamethason tritt nach K u e m m e r l e (103) der Vitalisierungseffekt stärker hervor als unter Cortison. Eine Hebung der Stimmungslage, die als subjektives Wohlempfinden imponiert, beobachtet man nach K u e m m e r l e (103) in etwa 40 - 60 % aller behandelten Fälle; dazu genügen Dosen ab 7,5 mg Prednisolon, 6 mg Methylprednisolon, 4 mg Triamcinolon und 1 mg Dexamethason. Ferner sind Zustände hochgradiger Erregung beschrieben worden. R o m e und B r a c e l a n d (128) sahen zum Beispiel eine schwere, 41 Tage dauernde Psychose nach 400 mg Cortison. Die Gefahr des Suicids kann man nach Z a r a (162) nicht hoch genug einschätzen. Z a r a (162) berichtet sogar über akute tödliche Manien. Klingt die Psychose im Laufe der zwei bis vier Wochen auf symptomatische Behandlung nicht ab, dann ist nach R o m e (128) die An-

wendung von Elektroschock angezeigt. R o m e (128) konnte einen katagenen Erregungszustand mit tief schizophrenen Stupor von dreimonatiger Dauer, der nach Verabreichung von 2,2 g Cortison innerhalb von 15 Tagen parallel aufgetreten war, durch einen Elektroschock prompt zum Abklingen bringen. Ist die Apathie oder Depression mit allgemeiner Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Völlegefühl im Bauch, Obstipation und Verlust des Muskeltonus verbunden, dann nimmt K u e m m e r l e (103) immer einen zu großen Kaliumverlust als Ursache an. R a n o h o f f (125) stellte fest, daß eine Kaliumverarmung sich in erhöhter psychischer Irritabilität bis zu schwersten Störungen und Veränderungen im Elektroencephalogramm in Form von paroxysmalen, bilateralen, langsamen Entladungen mitteilen kann, bevor noch eine solche sich chemisch nachweisen läßt. 3 - 5 g Kalium citricum per os können nach K u e m m e r l e (103) als Ausgleich unbedenklich mehrere Tage hintereinander gegeben werden. Bei Cortison muß man nach K u e m m e r l e (103) bei einer Verwirrung oder bei Krampfanfällen auch an ein Gehirnödem als Folge der Salz-Wasser-Retention denken. Das Andauern der Störungen über Wochen und Monat, trotzdem die auslösende Ursache (Cortison) längst ausgeschaltet wurde und die von ihr abhängigen, laboratoriumsmäßig erfaßbaren metabolischen Veränderungen ausgeglichen sind, hängt nach K u e m m e r l e (103) vermutlich mit der komplexen Gesamtwirkung cortisonartiger Substanzen auf den Organismus zusammen.

Neuritiden

Neuritiden der peripheren Nerven im Sinne einer Polyneuritis sind nach B u n i m (28) ein seltenes Ereignis, Parästhesien sind dagegen häufiger. Die Kranken klagen unter der Behandlung mit mittleren oder hohen Dosen über Kribbeln, Pelzigsein, Brennen, ein Gefühl der Taubheit und über ausstrahlende Schmerzen vorwiegend in den Händen und Armen, selten in den Füßen und Beinen. Die Reflexe bleiben nach B u n i m (28) normal. Die sichere Abtrennung vom Pseudorheumatismus mit seinen Muskel und Gelenkschmerzen und Hauthyperästhesien ist nicht immer möglich. Ausgesprochen polyneuritische Krankheitsbilder sind von D ö l l e (zit. 103) wiederholt unter dem Bild des Pseudorheumatismus beschrieben worden. Das Auftreten der Polyneuritis ist nach K u e m m e r l e (103) nicht an eine bestimmte Grundkrankheit gebunden, wengleich sie am häufigsten bei der Behandlung der P. rheumatica beobachtet wird. Neben der sensiblen Form gibt es eine seltenere, die mehr die

motorischen Anteile betrifft. Für einen Zusammenhang mit der Steroidbehandlung spricht nach K u e m m e r l e (103), wenn die Neuritis zusammen mit anderen Symptomen der Überdosierung wie Übelkeit, Vollmondgesicht und Pseudorheumatismus auftritt. Eine periphere Facialislähmung nach K u e m m e r l e (103) ist eine häufige Begleiterscheinung. Die Lähmung bildet sich nach Absetzen der Steroide verschieden rasch (1 - 4 Wochen) zurück. Triamcinolon und Medrol können nach D ö l l e (zit. 103) das Syndrom ebenfalls auslösen, ebenso Dexamethason. Die Ursache ist nicht bekannt; wie beim Pseudorheumatismus werden Gefäßveränderungen im Nervensystem - Spasmen und Arteriitis - diskutiert. Die rasche Rückbildung spricht aber nach K u e m m e r l e (103) gegen eine arteriitische Genese.

Müdigkeit

Die Müdigkeit als Nebenerscheinung einer Steroidbehandlung wird nach K u e m m e r l e (103) nicht hervorgerufen durch einen abnormen Kaliummangel oder eine negative Stickstoffbilanz, da man dieses Symptom schon bei kleineren Dosen von Prednison (7,5 - 10 mg), Medrol (8-10 mg), Triamcinolon (6 mg) und Dexamethason (0,5 - 1 mg) beobachtet, Dosen also, die keine sichere negative Stickstoffbilanz haben. Beim Übergang auf ein anderes Steroid kann die Müdigkeit nach B u n i m (28) verschwinden. Bei einer Dauertherapie der chronischen P. mit Prednison klagten z.B. 3 von 39 Behandelten über abnorme Schwäche. Unter Triamcinolon hörte man die Klage häufiger (11 von 89), wobei nach B u n i m (28) die Müdigkeit viermal nach 30 - 60 Tagen und siebenmal nach 90 Tagen bei Dosen von 4 - 16 mg auftrat.

Myopathie

Von der Müdigkeit zu unterscheiden ist ein weiteres Symptom, die Muskelschwäche. Es sind hier nach K u e m m e r l e (103) zwei Formen zu unterscheiden: Die eine entwickelt sich bei jeder hoch dosierten und langdauernden Anwendung der Steroide und ist unabhängig von der Art der verwendeten Präparate. Die Myopathie ist hierbei nach K u e m m e r l e (103) Folge des verminderten Eiweißaufbaues und vermehrten Eiweißabbaues, sie geht mit einem mehr oder minder starkem Schwund der Muskeln einher und entspricht der Muskelschwäche und dem Muskelschwund des echten Morbus Cushing. Frauen sind immer stärker betroffen als Männer. Die Schwäche ist am stärksten im Bereich der Extensoren der Ober- und Unterschenkel und im Bereich der tiefen Rücksperrern. Diese Schwäche tritt nach K u e m m e r l e (103) erst auf, wenn schon einige Zeit

andere Zeichen des Hypercortisonismus bestanden haben. Ein wichtiger Faktor ist anscheinend die Nahrungsaufnahme: Solange der Appetit eine ausreichende Kaliumzufuhr gewährleistet, bleibt die Erscheinung erträglich.

Von dieser Form zu unterscheiden ist nach K u e m m e r l e (103) die vorwiegend nach Triamcinolon auftretende Myopathie. Ihre Häufigkeit gibt K u e m m e r l e (103) bei der Behandlung chronischer Erkrankungen mit 10 % an. Die Schwäche soll am stärksten im Bereich der Hüftmuskulatur und des M. quadriceps sein, aber auch im Bereich der langen Rückenstrecker und der Extensoren des Oberarms, selten des Unterarms auftreten. Umsetzung von Triamcinolon auf ein anderes Steroid bessert nach K u e m m e r l e (103) die Erscheinung im allgemeinen. Dieselbe starke Muskelschwäche kann nach M c L e a n (zit. 103) auch unter der Behandlung mit Fluorhydrocortison entstehen. K u e m m e r l e (103) sah solche Muskelschwächen auch unter der Verabreichung von Prednison, Methylprednison und Dexamethason bei Dosen, die keine negative Stickstoffbilanz hervorrufen. Die Myopathie unter Triamcinolon geht nach K u e m m e r l e (103) einher mit Veränderungen im EEG, wie sie für die neuromuskuläre Schädigung einer Polymyositis charakteristisch sind.

Krampfanfälle

Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist das Auftreten von Krampfanfällen. Kinder sind nach R o s e n b e r g (129) häufiger betroffen als Erwachsene. Nicht selten geht eine Blutdrucksteigerung voraus; im EEG wurden nach K u e m m e r l e (103) einige Male vorher Zeichen einer erhöhten Krampfbereitschaft festgestellt (Erhöhung der Theta-Welle); die Serumelektrolytwerte sind dabei normal. Die Anfälle verlaufen nach R o s e n b e r g (129) wie echte epileptische in Form von tonisch-klonischen Krämpfen mit langandauernden Bewußtseinsstörungen und nicht selten mit Wiederholung. Im Liquor findet sich nach B o l a n d (24) nach den Anfällen eine unspezifische Erhöhung des Eiweißes. Auch beim Erwachsenen sind die Anfälle nach R o s e n b e r g (129) immer gefährlich und enden nicht selten tödlich. Es kann sich eine Psychose anschließen. Krampfstadien scheinen nach R o s e n b e r g (129) unter Cortison häufiger aufzutreten als unter den Derivaten; besonders die i. v. Injektion von Hydrocortison soll bei empfindlichen Menschen Krämpfe auslösen. K u e m m e r l e (103) beobachtete sie aber wiederholt auch unter Prednison und Dexamethason. Im allgemeinen sind hohe Hormondosen zur Auslösung der Krämpfe erforderlich. Die Ursache beruht nach K u e m m e r l e (103) wahr-

scheinlich in einer Senkung der Krampfwelle des ZNS. Nicht immer gehen den Anfällen Prodrome wie Benommenheit, Kopfdruck oder Apathie voraus, die Krämpfe können auch aus heiterem Himmel auftreten. Der Krampfanfall selbst verlangt nach K u e m m e r l e (103) dieselbe Versorgung wie der Status epilepticus.

Muskelkrämpfe treten nach F e i n b e r g und F i s h e r m a n (56) besonders an den Beinen auf, am Fuß und an der Wade, aber auch am Oberschenkel, selten untertags, meist während der Nacht. Diese Krämpfe sind nach F e i n b e r g und F i s h e r m a n (56) unter den Derivaten des Cortisons häufiger als beim Cortison. Die Muskelkrämpfe treten unter Prednison mit einer Häufigkeit von 15 % auf, bei Medrol und Triamcinolon ist die Häufigkeit gleich. Umsetzen von einem Steroid auf das andere bringt nach W e l l s (zit. 103) im allgemeinen keine Besserung. Die Krämpfe können nach K u e m m e r l e (103) auch periodisch auftreten, während 8 - 14 Tagen vorhanden sein und dann wieder von alleine verschwinden. Muskelkrämpfe sind nach K u e m m e r l e (103) mehr ein Symptom der chronischen Behandlung mit niedrigen Dosen. Sie können eine Teilerscheinung des Pseudorheumatismus sein. Als Ursache wird ein intrazellulärer Verlust diskutiert, doch ist die NaCl-Gabe ohne therapeutische Wirkung. Eine Massage der entsprechenden Muskelpartien bessert nach K u e m m e r l e (103) den Zustand; die Erscheinung ist im allgemeinen harmlos.

Auch tetanische Erscheinungen wurden bei einzelnen Kranken unter der Steroidbehandlung beobachtet. Da die Anfälle nach J e s s e r e r und K o t z a u r e k (90) auch bei normalem Blut-Calzium auftreten, nehmen die Autoren an, daß Cortison und seine Derivate das Auftreten von tetanischen Krämpfen bei Menschen nervöser oder humoraler Disposition für Tetanie begünstigt, wahrscheinlich durch Herabsetzung der Reizschwelle des ZNS.

5. Nebenwirkungen auf das Knochensystem

Osteoporose, Osteomalazie und Spontanfrakturen

Eine der unangenehmsten Folgen des katabol eingestellten Stoffwechsels ist nach K u e m m e r l e (103) das Auftreten einer Osteoporose. Die Hormone interferieren die Strukturbildung der Knochenmatrix; es fehlt damit das Substrat zur Einlagerung von Calzium und Phosphat. Bei laufendem Umbau des Knochens entsteht allmählich ein Verlust an Knochenmasse, eine Osteoporose, Höhere Hormondosen erhöhen nach K u e m m e r l e (103) auch die Ausscheidung von Calzium und Phosphor im Urin. Die Osteoporose ist daher nicht sel-

ten auch von einer Osteomalazie begleitet. In solchen Fällen ist nach K u e m m e r l e (103) die alkalische Phosphatase erhöht. Alle antiphlogistisch wirkenden Steroide können bei längerer Verabreichung eine Osteoporose auslösen. Bis diese jedoch röntgenologisch sichtbar wird, müssen nach K u e m m e r l e (103) etwa 30 % des Gesamtknochens verloren sein. Krankheiten des Bewegungsapparates wie die c.P., die Arthrosis deformans und der Morbus Bechterew begünstigen die Entstehung. Idiopathische und sekundäre Hypercalciurie werden nach K u e m m e r l e (103) durch die Hormongabe verstärkt. Der schwere Substanzverlust kann nach B o l a n d (13) von Knochenbrüchen im Sinne von Spontanfrakturen begleitet sein. Bei Bewegungsbehinderten genügen nach B o l a n d (13) schon kleine Hormondosen zur Auslösung einer Osteoporose, bei Bewegungsaktiven müssen im allgemeinen 200 mg und mehr Cortison bzw. 30 - 50 mg Prednison pro Tag über Monate gegeben werden. Klimakterische Frauen sind nach B o l a n d (13) besonders gefährdet. Die Häufigkeit der Osteoporose unter Cortison wird von C a p l a n (31) mit 1 - 4,5 % angegeben, wobei die meisten Patienten über 26 Monate mit mehr als 50 mg Cortison täglich behandelt wurden. Die durchschnittliche Dosis bis zum Auftreten der Frakturen betrug nach C a p l a n (31) für Cortison 21,1 g und für Hydrocortison 11,7 g, die Behandlungsdauer ein Monat bis drei Jahre. Bei der Behandlung mit den Derivaten des Cortisons scheinen nach R o s e n b e r g (129) Osteoporose und Frakturen etwas häufiger aufzutreten als unter Cortison. Bei der c.P. (Dosen zwischen 15 und 30 mg Prednison) schwankt die Häufigkeit von Frakturen nach B u n i m (28) zwischen 6 und 21 %, unter Medrol werden von R o s e n b e r g (129) 4 - 7 % bei einjähriger Behandlung angegeben. Bis zu einer Dosis von 2,5 mg Dexamethason pro Tag bleibt nach R o s e n b e r g (129) beim Gesunden die Calcium- und Phosphatbilanz positiv. Ganz allgemein kann man nach R o s e n b e r g (129) sagen, daß eine Dosis über 50 mg Prednison in der Dauertherapie der chronischen P. die Gefahr einer schweren Osteoporose und von Frakturen erheblich steigert. Die Frakturen betreffen nach R o s e n b e r g (129) am häufigsten die Wirbelkörper, Oberschenkelhals, Becken und Rippen. Das Auftreten von Spontanfrakturen selbst kommt nicht überraschend, wenn man beachtet, daß bereits bei längerem Bestehen eines chronischen Gelenkrheumatismus eine Osteoporose vorliegt. Die patho-

physiologische Deutung ist schwierig. Cortison wirkt nach de Sèze und Hubaullt (140) antianabol und hemmt die Zellfunktionen; zusätzlich kommt es zu einer herabgesetzten Utilisation von Stoffwechselsubstanzen, die damit dem Knochenaufbau verloren gehen. Hiermit stimmen auch Evans und Simpson (52) gut überein, daß die alkalische Phosphatase aktiv im Rattenplasma nach Cortisongabe vermindert erscheint; weiterhin verursacht Cortison eine negative Stickstoffbilanz und eine erhöhte Calziumausscheidung im Urin und Stuhl. Diese Wirkung auf den Calzium-Stoffwechsel steht nach Evans und Simpson (52) offensichtlich nicht in Verbindung mit einer Änderung der Osteoklastentätigkeit. Bemerkenswert erscheint de Sèze (140) die Tatsache, daß Spontanfrakturen häufig mit den klinischen Zeichen einer NNRH-Überdosierung und bei einer Gewichtszunahme von 3 - 5 kg auftreten.

Eine andere Erscheinung des Knochenschwundes ist nach Chandler und Wright (35) die fortschreitende Zerstörung des subchondralen Knochens bei der primär chronischen P. Eine schon vorhandene Zerstörung kann sich unter den Steroiden nach Bunim (28) verstärken; sie kann aber auch neu auftreten. Auch nach wiederholter intraartikulärer Injektion von Hydrocortison oder Prednisolon kann man nach Chandler und Wright (35) eine Verschlechterung der röntgenologischen Struktur der umgebenden Knochen feststellen: Man sieht eine Zunahme der Osteoporose der benachbarten Knochen, auch umschriebene Erosionen und eine Vermehrung der Höhe des Gelenkspaltes. Solche lokalisierten Entkalkungen wurden von Chandler und Wright (35) in der Hälfte aller wiederholt lokal behandelten Gelenke festgestellt. Hohe Hormondosen erhöhen nach Kuemmerle (103) nicht nur die Calziumausscheidung im Urin, sondern mobilisieren durch Verstärkung der katabolen Vorgänge auch das Calzium im Knochensystem: Anstieg des Blutkaliums, erhöhte Ausscheidung mit Gefahr der Steinbildung und Ablagerung des Calziums in das Gewebe können die Folge sein.

Die antianabole Eigenschaft der Steroide kann nach Kuemmerle (103) durch Zufuhr weiblicher oder männlicher Sexualhormone ausgeglichen werden. Bei schwerer Form der Osteoporose und bei Knochenbrüchen gibt Kuemmerle (103) gleichzeitig Vigantol in einer Dosis von 5 - 10 mg alle drei bis fünf Wochen, um eine begleitende Osteomalazie auszugleichen. Die Heilungstendenz von Frakturen ist nach Kuemmerle (103) trotz Gaben anaboler Hormone

schlecht. Die Brüche werden nach seinen Erfahrungen zwar meist wieder fest, aber die röntgenologisch nachweisbare Kallusbildung ist minimal, eine knöcherne Vereinigung selten. Die Cortisondosis sollte nach K u e m m e r l e (103) vorübergehend, wenn irgendmöglich, erheblich vermindert werden. Im Tierexperiment kann nach K u e m m e r l e (103) die negative Stickstoffbilanz hoher Steroiddosen durch Erhöhung der Nahrungsaufnahme ausgeglichen werden. Medrol und Triamcinolon sollte man nach K u e m m e r l e (103) durch Prednison ersetzen, wenn die Kranken der Langzeitbehandlung deutlich an Gewicht abnehmen; die Kost sollte eiweißreich sein und ausreichende Mengen von resorbierbaren Calziumsalzen enthalten.

Wachstum

Höhere Dosen von Cortison hemmen nach I n g l e und K e n d a l l (88) das Längenwachstum der Nager. Es besteht nach I n g l e und K e n d a l l (88) kein Zweifel, daß hochdosierte Steroidbehandlungen auch beim Kind das Wachstum verzögern. Für Prednison und Medrol gilt nach K u e m m e r l e (103), daß Tagesdosen bis 5 mg/qm Körperoberfläche das Körperwachstum nicht hemmen. Kinder, die 7,1 mg und mehr pro Quadratmeter täglich erhielten, wuchsen nach K u e m m e r l e (103) nur 17 - 60 % der errechneten Voraussage. Da die Bildung der Knorpelgrundsubstanz und die Proliferation der Epiphysenknorpel nach K u e m m e r l e (103) gehemmt wird, bleiben die Epiphysenfugen offen; nach Absetzen des Steroids wird das vorangegangene Längenwachstum eingeholt.

6. Hemmung der Infektionsabwehr

Der Mechanismus der Entzündungshemmung mit seiner allgemein reaktionsdämpfenden Wirkung, seiner antiphlogistischen und antiallergischen Komponenten, bedeutet nach K u e m m e r l e (103) gleichzeitig eine Hemmung der lokalen und allgemeinen Infektionsabwehr durch die Corticoide. Die Begünstigung der Ausbreitung von infektiösen Prozessen stellt eine wesentliche Gefahr der Corticoidtherapie dar. Entstehung und Ausbreitung einer Infektion ist dabei abhängig von der Infektionsresistenz des Einzelnen. Diese ist bei der schweren chronischen P. herabgesetzt. Entscheidend sind nach K u e m m e r l e (103) die Höhe der Hormondosis und die Dauer der Behandlung:

Die acht- bis vierzehntägig Gabe von hohen Steroiddosen (200 - 400 mg Cortison oder 40 - 80 mg Prednison) soll bei nichtinfektiöser Grundkrankheit ohne Risiko sein. Von seltenen Ausnahmen abgesehen überschritt in den veröffentlichten Fällen die tägliche Cortisondosis 50 mg, die von Prednison 12 mg. Die niedrigste Dosis, unter der K u e m m e r l e (103) nach dreimonatiger Therapie bei einer c. P. ohne äußeren Anlaß eine Bronchopneumonie beobachtete, betrug 7,5 mg. Latenten, inaktiven und chronischen Entzündungen sollte man seine besondere Aufmerksamkeit schenken, da sie nicht selten den Ausgangspunkt für eine allgemeine Infektion darstellen. Nach W y s s (161) besteht grundsätzlich die Möglichkeit, daß im Rahmen einer länger durchgeführten Corticoidbehandlung latente Infekte aufflackern und Progredienz zeigen; so berichtet W y s s (161), daß ein Magengeschwür, das vernarbt schien, perforierte. Treten unter der Hormonbildung infektiöse Prozesse auf, dann ist nach K u e m m e r l e (103) das Bild in zweierlei Form verändert:

1. Die geringe Gefäßexsudation und Zellproliferation lassen die Herde kleiner und unbedeutender erscheinen als sie in Wirklichkeit sind, so daß die lokalen Befunde bei der Palpation und der Röntgenuntersuchung, die Rötung und Schwellung, der Schmerz und sonstige Herdzeichen zumindestens anfangs wenig ausgeprägt sind.
2. Außerdem sind auch die Allgemeinreaktionen abgeschwächt und das klinische Bild ist dadurch markiert: Es fällt eine unruhige Körpertemperatur, eine Leukocytose und eine Verschlechterung des Gesamtzustandes auf, für die man keine rechte Erklärung hat.
3. Der Zusammenbruch erfolgt nach K u e m m e r l e (103) nicht selten plötzlich als Kreislaufkollaps, als Intoxikation mit Coma oder als Hyperpyrexie und ist therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen. Die allgemeine Überschwemmung des Organismus mit Erregern und die Ansiedlung in allen Organen, wie es für das Tierexperiment charakteristisch ist, wird nach K u e m m e r l e (103) beim Menschen nur ganz selten beobachtet. Hat man bei einem Kranken eine Infektion irgendwelcher Art festgestellt, dann sollte man die Hormongabe nicht plötzlich absetzen.

Besonders gefürchtet wird die Aktivierung einer vorhandenen Tuberkulose der Lunge oder anderer Organe. K i n g und J o h n s o n (96) berichteten über die Cortisonbelastung einer Patientin, bei der nach acht Monaten eine ausgedehnte spezifische Infiltration auf der rechten Lungenseite entstand, an der die Kran-

ke starb. Die Cortisondosis schwankte dabei im Monat zwischen 300 und 1400 mg, also um 10 - 50 mg täglich. Auch bei der Dauerbehandlung der c. P. mit Cortison-Tagesdosen zwischen 25 - 100 mg oder Prednison von 7,5 - 15 mg wird von Kuemm erle (103) über das Auftreten von Lungentuberkulose bei vorher röntgenologisch Unverdächtigen berichtet. Die hämatogene Streuung soll seltener sein.

Mehrmals wird auch das Auftreten einer septischen Endocarditis unter der Corticoidtherapie beschrieben. Nach Kuemm erle (103) ist die Erklärung darin zu suchen, daß Cortison, wie aus Tierversuchen bekannt ist, in hohen Dosen die Ausbreitung von Viruserkrankungen stark begünstigt.

Eine verhältnismäßig häufige Erscheinung bei der Behandlung mit kleinen und mittleren Dosen über lange Zeit und in verstärktem Maße bei hochdosierten Behandlungen von Schwerkranken ist nach Kuemm erle (103) das Auftreten von Furunkeln und Abszessen verschiedener Größe und Ausdehnung. Betroffen sollen besonders der Nacken, die Analgegend und die Vulva sein, Hauteiterungen können aber an allen Körperstellen in Erscheinung treten. Auch eine Eiterung des Nagelbetts soll verhältnismäßig häufig vorkommen, die Heilung ist dabei verzögert. Bei kleinen und mittleren Hormondosen ist nach Kuemm erle (103) die antibiotische Behandlung, die am zweckmäßigsten mit Penicillin begonnen wird, im allgemeinen erfolgreich. Die Häufigkeit von Spritzenabszessen soll bei der i.m. Injektion von Cortison beträchtlich erhöht sein. Während der Abszeßheilung sollten nach Kuemm erle (103) die Hormondosen nicht mehr als 50 mg Cortison bzw. 10 mg Prednison betragen. Bei der Hormontherapie der chronischen P. beträgt die Häufigkeit von Infektionen nach Kuemm erle (103) nur 1,5 %; 41 % der nicht hormonbehandelten Kranken mit chronischer P. sterben jedoch an Infektionen. Nach Kuemm erle (103) übt Cortison in therapeutischer Dosierung bei einer Dauerbehandlung der P. rheumatica keinen ungünstigen Einfluß auf die Infektionsabwehr aus. Es besteht aber kein Zweifel, daß beim Menschen durch eine hochdosierte Corticoidtherapie über längere Zeit eine Schwächung der Infektionsabwehr eintritt. Dafür ist nach Kuemm erle (103) der natürliche Verlauf des Morbus Cushing ein unwiderlegbares Beispiel.

7. Einfluß auf einzelne Organe und Krankheiten

Schilddrüse

Nicht selten entwickelt sich nach K u e m m e r l e (103) unter einer länger dauernden Behandlung mit Steroiden eine Vergrößerung der Schilddrüse, weniger bei Menschen mit normal großem Organ, häufiger bei Kranken, die vorher eine kleine Struma hatten. Die Vergrößerung erfolgt nach B o l a n d (13) meist allmählich und führt nur zu geringen subjektiven Beschwerden. Zeichen einer Hyperthyreose entwickeln sich nach B o l a n d (13) auch bei jahrelanger Behandlung nicht; der Grundumsatz bleibt normal, bei höheren Dosen ist er als Folge der Aktivierung der Stoffwechselvorgänge etwas erhöht. In 5 % der Fälle nimmt nach B o l a n d (13) die Jodspeicherung etwas ab.

Pankreas

Nachdem S t u m p f und W i l e n s (148) 1955 und 1956 bei Kaninchen nach Verabreichung von Corticoiden histologische Veränderungen am Pankreas beschrieben hatten, wurden auch beim Menschen bei systematischen Untersuchungen von C a r o n e und L i e b o w (32) histologische Veränderungen im Sinne einer akuten Pankreatitis oder von Fettnekrosen gefunden. Gibt man Kaninchen 3 - 8 mg Cortison i. m. täglich für die Dauer von 21 - 81 Tagen, dann finden sich nach C a r o n e und L i e b o w (32) bei 44 von 53 Tieren histologische Veränderungen. Diese Autoren untersuchten auch das Pankreas von 54 Menschen, die mit Cortison, Prednison und Prednisolon behandelt waren. Bei 16 fanden sich Zeichen einer akuten Pankreatitis oder von Fettnekrosen. Bei 32 der 54 Kranken fand sich eine Ekstasie der Pankreasläppchen. Die Tatsache, daß die Ekstasie der Läppchen sich nach C a r o n e und L i e b o w (32) durch Cortison im Tierexperiment auslösen läßt, spricht für einen Zusammenhang mit der Behandlung. S t u m p f und W i l e n s (148) vermuten, daß die Erhöhung der Blutlipide, die durch Corticoide hervorgerufen wird, eine Mitursache darstellt. Andere machen auf die Ähnlichkeit der Veränderungen aufmerksam, die nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge gefunden werden und vermuten, daß Cortison möglicherweise durch direkte Reizung des Epithels oder durch Erhöhung der Viskosität des Pankreassekrets eine Verlegung der intralobulären Gänge hervorruft.

Leber

Abgesehen davon, daß die Rezidiv-Häufigkeit der Hepatitis unter der Steroidbehandlung größer ist, beobachteten C r e u t z f e l d t und K ü h n (zit. 103) klinisch häufig ein unverhältnismäßig langes Großbleiben der Leber. Diese ist gleichmäßig vergrößert etwa zwei bis drei Querfinger und hat eine glatte Oberfläche mit einem etwas stumpfen Rand. Das anatomische Substrat der vergrößerten Leber besteht nach C r e u t z f e l d t und K ü h n (zit. 103) in einer vermehrten Fettablagerung, die in etwa der Hälfte der Fälle bioptisch nachgewiesen werden kann. Leberverfettung und amyloide Degeneration des Leberparenchyms entwickelt sich nach C r e u t z f e l d t und K ü h n (zit. 103) sowohl bei der Anwendung von Cortison als auch bei Prednison. Die Rückbildung der Leber soll Wochen in Anspruch nehmen. Der Übergang zur Zirrhose ist nicht beobachtet worden, scheint aber nach C r e u t z f e l d t und K ü h n (zit. 103) bei langer Behandlung möglich.

Magen-Darm-Kanal

Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanals gehören nach K u e m m e r l e (103) zu den häufigsten Nebenwirkungen und Komplikationen der Steroidtherapie. Man beobachtet alle Schweregrade, angefangen von einfachen dyspeptischen Störungen bis hin zu heftigen Leibschmerzen, Ulcus pepticum durch Hyperacidität und Blutungen:

1. Beinahe ein Drittel der Kranken klagt unter der Corticoidtherapie nach K u e m m e r l e (103) stark über Druck- und Völlegefühl in der Magengegend, Aufstoßen und leichte Übelkeit. Häufig bessern sich die Beschwerden nach einiger Zeit wieder. Bei einem kleinen Teil steigern sie sich jedoch so, daß die Behandlung unterlassen werden muß, dies gilt besonders für Cortison und Hydrocortison, weniger für Prednison und seine Derivate, Häufigkeit und Stärke der Beschwerden sind nach K ü m m e r l e (103) abhängig von der Dosis und in gewissem Umfang auch von der Zahl der Tabletten. Oft fehlt von seiten des Magens jeder objektive Befund: Weder sind in diesen Fällen Veränderungen der Aciditäts- und Sekretionsverhältnisse nachweisbar, noch ist röntgenologisch oder klinisch eine Gastritis erkennbar.

Häufigkeit und Schwere der subjektiven Beschwerden wird nach K u e m m e r l e (103) verstärkt, wenn gleichzeitig synergistische Medikamente wie Butazo-

lidin oder Resochin gegeben werden; bei Vorliegen einer Anacidität wirken Salzsäurepräparate günstig, auch Schleimhautadstringentien sollen oft Linderung bringen.

2. Ein kleinerer Teil der Kranken klagt nach K u e m m e r l e (103) über Völlegefühl, aufgeblähten Leib und Obstipation. Die Darmträgheit kann dabei in eine Darmatonie übergehen, so daß man geneigt ist, einen Ileus oder Subileus anzunehmen.

3. Bei längerer Behandlung gesellt sich nach K u e m m e r l e (103) zum Meteorismus ein großer schlaffer Bauch. Er entsteht zum Teil durch die Atonie des Darms und zum Teil durch die Schwäche der Muskulatur der Bauchdecke. Bei Erwachsenen stellt sich diese Erscheinung nach S l o c u m b, P o l l e y und W a r d (145) erst bei Verabreichung von mindestens 50 mg Prednison täglich über mehrere Monate ein, bei Kindern bis zu acht Jahren soll der "distressed-Abdomen" bei der Behandlung der akuten Polyarthritits verhältnismäßig häufig vorkommen.

4. Eine weitere Komplikation ist die Entwicklung von Geschwüren im Bereich des Magen-Darm-Trakts, die nach K u e m m e r l e (103) besonders häufig im Magen und Duodenum auftreten. Der Entstehungsmechanismus ist ein komplexes Geschehen, wobei nach K u e m m e r l e (103) neben einer vermehrten Produktion von Salzsäure und Pepsinogen die verminderte Schleimbildung mindestens ebenso wichtig ist. Das Auftreten von Geschwüren ist dabei von der Dauer der Behandlung, der Höhe der Hormondosen, der Art der verabreichten Steroide und von der Art der Grundkrankheit abhängig. Die größte Statistik aus der Literatur umfaßt nach L i n d n e r (107) 5462 mit Prednison behandelte Patienten mit einer Ulcushäufigkeit von 1,21 %. Bei einer kleineren Fallzahl schwankt nach B o l a n d (13) die Frequenz zwischen 6 - 37 % (chronische P., Prednison). Bei einem kleineren, aber gut untersuchtem Krankengut beträgt die Ulcushäufigkeit nach R a g a n und H o w e l l (123) 26 % (chronische Polyarthritits, Cortison 25 - 100 mg). Die Häufigkeit scheint nach B o l a n d (13) unter Prednison am größten, etwas weniger bei Cortison und beträchtlich geringer bei den Derivaten des Prednisons, also Triamcinolon, Medrol und Dexamethason. Die starke Abhängigkeit von der Dosis zeigen Angaben von Kern und Mitarbeiter (94): Bei 20 mg und weniger Prednison täglich

betrug die Häufigkeit 21 %, bei 10 mg und darunter 0 %. K u e m m e r l e (103) ist der Meinung, daß bei Dosen über 15 mg Prednison bzw. 50 mg Cortison mit einer Zunahme der Geschwürshäufigkeit zu rechnen ist. Beim Steroidulcus kann man nach W i t t s (zit. 103) zweierlei Typen unterscheiden:

- a) Das eine ist das sogenannte akute Geschwür, bei den man schon 1 - 3 Tage nach der ersten Applikation subjektive Beschwerden röntgenologisch feststellen kann. Es tritt nach W i t t s (zit. 103) am häufigsten zwischen der zweiten und vierten Behandlungswoche auf. Das Geschwür besteht aus einem flachen, oberflächlichen Schleimhauteffekt ohne nennenswerte Reaktion und tritt häufig multipel auf.
- b) Der zweite Typ zeigt nach W i t t s (zit. 103) mehr chronischen Verlauf. Die Kranken klagen Tage und Wochen über Oberbauchbeschwerden, ohne daß röntgenologisch ein Ulcus festgestellt werden kann, bis dann bei einer erneuten Kontrolle eines Tages doch ein Geschwür gefunden wird. Die klinische Symptomatologie ist sehr wechselnd.

Zwei Komplikationen machen nach W i t t s (zit. 103) das Steroidulcus so gefährlich; die große Blutung und die Perforation; sekundäre entzündliche Reaktionen am Ulcusrand, an den Gefäßen, auf dem Peritoneum und die normalen Reparationsvorgänge werden durch antiphlogistische Corticoide abgeschwächt werden. Die Häufigkeit der Blutung wurde von W i t t s (zit. 103) für Prednison mit 33 % angegeben; bei den Derivaten des Prednisons scheint sie aber sehr viel seltener zu sein. Die Blutung eines Steroidulcus ist nach K u e m m e r l e (103) in einem viel höheren Prozentsatz lebensbedrohlich als die des gewöhnlichen Ulcus ventriculi oder duodeni.

Die zweite, häufig tödlich endende Komplikation stellt nach K u e m m e r l e (103) die Perforation dar. Die Angaben von W i t t s (zit. 103), daß in 27 % der Steroidulcera eine Perforation auftreten soll, ist nach Ansicht von K u e m m e r l e (103) viel zu hoch. Man sieht sie im allgemeinen nur bei höheren Steroiddosen. Nach K u e m m e r l e (103) ist die Symptomatologie eines Steroidulcus gegenüber der Perforation eines normalen Geschwürs wesentlich verändert: die Perforation kann ohne Vorboten plötzlich auftreten. Meist klagen die Kranken aber Tage oder Wochen vorher über unbestimmte Oberbauchbeschwerden im Sinne einer Gastritis. Die plötzlichen Schmerzen sowie der Schock- und Kollapszustand fehlen nach K u e m m e r l e (103) so gut wie immer, dagegen sind meist Übelkeit, Erbrechen, Verstärkung der Oberbauchbeschwerden und leichte

Temperatur vorhanden. Ein Teil der Patienten entwickelt nach einer nicht erkannten Perforation eine chronische Peritonitis, die nach K u e m m e r l e (103) um die Perforationsstelle herum zu einem großen entzündlichen Konglomerattumor führt.

Die Behandlung der Steroidulcera muß nach K u e m m e r l e (103) streng durchgeführt werden. Neben einer von M e u l e n g r a c h t (zit. 103) angeführten Kostform sollte wenigstens in den ersten 14 Tagen Bettruhe eingehalten werden. Die Verabreichung von Antazida und Adstringentien hat sich dabei nach K u e m m e r l e (103) im ganzen gut bewährt.

N i e r e n

Der Einfluß der Steroide auf die Nierenfunktion hängt nach K u e m m e r l e (103) vom Funktionszustand des Organs ab; Ist dieser normal, dann erhöht sich im allgemeinen die Glomerulusfiltration und die Gesamtdurchströmung. Bei geringer Einschränkung der Funktion kann nach K u e m m e r l e (103) ebenfalls eine Verbesserung der Leistung eintreten; bei starker Funktionsstörung - mit einem spezifischen Gewicht unter 1018, Verminderung der Insulinclearance um die Hälfte - ist die Niere nicht mehr im Stande, den vermehrten Stickstoff- und Kalium-Anfall als Folge des erhöhten Katabolismus zu bewältigen: Harnstoff und Kalium steigen im Blute an. In seltenen Fällen nephrotischer Störungen steigt nach K u e m m e r l e (103) die Proteinurie beträchtlich an, Verschlechterung der Wasserausscheidung und Abnahme der Konzentrationsleistung ist wiederholt beschrieben.

Salz- und Wasserhaushalt

Dem Gesunden kann man nach F r e y b e r g (61) unbedenklich für acht Tage 100 - 150 mg Cortison oder 40 I. E. Depot ACTH verabreichen, länger jedoch nicht ohne genaue Gewichtskontrolle und Elektrolytbestimmung. Auch hohe Dosen (1 - 1,5 g Cortison) werden von Kreislauf- und Nierengesunden meist ohne nennenswerte Salz- und Wasserretention ertragen.

Es kann sich nach F r e y b e r g (61) eine Polyurie und Polydypsie entwickeln. Salzfreie Kost soll die Gefahr für Herz und Kreislauf vermeiden. Konstanter ist das Auftreten eines Kaliumverlustes nach F r e y b e r g (61) unter Cortison, Fluorcortison und ACTH; dabei wird der Gesunde und der Kranke gleichermaßen betroffen. Auch bei Verwendung von Triamcinolon,

Medrol und Dexamethason kann bei höheren Dosen nach einigen Wochen (ab 3. Woche) eine Hypokaliämie auftreten. Die schwerste Form ist die hypochlorämische, hypokaliämische Alkalose. Nach K u e m m e r l e (103) verhindern 3 - 5 g i. v. täglich prophylaktisch gegebenes Kalium sicher einen Kaliummangel. Ein eventuelles Calcium-Defizit ist nach K u e m m e r l e (103) nicht nur abhängig von den Steroiddosen, sondern auch von der Calcium-Zufuhr mit der Nahrung. Wird eine gemischte Kost gegeben, dann braucht man einen Mangel nicht zu befürchten. Ist die Kost aber einseitig und wird wenig Nahrung aufgenommen, dann sieht man nach K u e m m e r l e (103) manchmal bei Prednisongaben über 30 mg ein Absinken des Calciumspiegels im Blut auf Werte von 12 mg %. Man tut nach K u e m m e r l e (103) gut, das Plasma-Calcium alle 14 Tage zu kontrollieren. Da mit dem Calcium auch große Mengen von Chlor durch die Niere verloren gehen, können sich nach F r e y b e r g (61) zu den Erscheinungen des reinen Calciummangels die der Alkalose addieren. Bis 30 mg Prednison und Prednisolon können nach K u e m m e r l e (103) unbedenklich gegeben werden. Prednison soll bei cardialer Dekompensation in etwa 30 % die Diurese fördern, in einzelnen Fällen aber kann die Dekompensation verstärkt werden, Diabetes insipidus wird nach K u e m m e r l e (103) bei 3 % der Corticoidbehandlung beobachtet. Dieselbe Störung gibt es auch bei Triamcinolon und seinen Derivaten. Dexamethason hat nach K u e m m e r l e (103) keinen Einfluß auf die Elektrolytausscheidung.

ACTH erzeugt nach K u e m m e r l e (103) die gleichen Nebenwirkungen wie Cortison und Hydrocortison , führt jedoch schneller zu Na-Retention und Kaliumausscheidung.

Blutdruckanstieg

Hypertension ist nach K u e m m e r l e (103) unter der Verwendung von Cortison und Corticotropin eine häufige Komplikation; selbst beim Gesunden können gegen Ende der ersten oder zweiten Behandlungswoche die Blutdruckwerte um 15 - 30 mm Hg systolisch und 5 - 15 mm diastolisch ansteigen. Im allgemeinen ist nach K u e m m e r l e (103) der Anstieg jedoch harmlos, er bildet sich nach 2 - 3 Wochen der Behandlung oder nach Beendigung der Hormongabe von alleine wieder zurück. Die Drucksteigerung ist im allgemeinen abhängig von der

Höhe der Dosis und der Dauer der Behandlung: bei vorhandener Bereitschaft genügen nach K u e m m e r l e (103) schon 25 mg Cortison täglich über mehrere Wochen gegeben, um einen Hochdruck z. B. bei Kranken mit Störungen der Nierenfunktion, auszulösen. Ein kombiniertes Einwirken auf Blutdruck und Salz-Wasser-Haushalt führt nach F r e y b e r g (61) nicht ganz selten zu cardialer Dekompensation und nach F i s c h e r (58) zur einfachen Dilatation, zu EKG-Veränderungen, zu Angina pectoris Anfällen und zu Apoplexien. Die Erhöhung des Blutdruckes kann nach K u e m m e r l e (103) auftreten bei einer vorhandenen Neigung zum Hochdruck, also bei labilem Hochdruck und fixierter Hypertension, bei Erkrankungen der Niere, bei Lupus erythematodes und bei Periarteritis nodosa. Bei der labilen Hypertension genügt nach K u e m m e r l e (103) die Verabreichung von 10 - 15 mg Cortison täglich über mehrere Monate, um eine Blutdrucksteigerung, die das Bild des fixierten Hochdruckes annehmen kann (Blutdruckwerte über 200 mmHg systolisch und 130 mm Hg diastolisch), auszulösen. Unter Triamcinolon in einer Dosis von 4 - 6 mg steigt nach K u e m m e r l e (103) der Blutdruck nicht an. Auch Dexamethason hat nach L i c h t w i t z (105) im allgemeinen keinen Einfluß auf den Blutdruck, ein vorhandener Hochdruck kann aber verstärkt werden; außerdem wirken nach L i c h t w i t z (105) die Derivate des Prednisons ohne Zweifel weniger blutdrucksteigernd als Prednison und Prednisolon selbst. Mit dem Blutdruckanstieg ist nach S t ö t t e r (147) die Gefahr der Entstehung von Gefäßobliterationen, Aneurysmen, Thrombosen und Infarzierungen verbunden.

8. Steroid-Pseudorheumatismus

Eine bekannte Nebenwirkung stellt nach **M a t h i e s** (112) der sogenannte Steroidpseudorheumatismus dar, der sich vorwiegend in Weichteilschmerzen äußert; er wird nicht selten von Unerfahrenen als Schub gedeutet und deshalb fälschlicherweise nicht mit einer Erniedrigung, sondern mit einer Erhöhung der Dosis beantwortet. Der Steroidrheumatismus ist nach **R o t s t e i n** und **G o o d** (130) die Folge einer längeren Überdosierung von Cortison und seinen Derivaten. Man beobachtet diese chronische Form des Hypercortisonismus vorwiegend bei Patienten mit c. P. rheumatica, nachdem die Zeichen eines subakuten Hypercortisonismus verschiedener Schwere für Wochen oder Monate bestanden haben. Die Zeit bis zum Manifestwerden hängt nach **R o t s t e i n** und **G o o d** (130) von der Dosis, der Dauer der Behandlung und der Empfindlichkeit des Patienten ab. Frauen in der Menopause sollen am häufigsten betroffen sein. Bei diesen können sich nach **S l o c u m b** (145) die Erscheinungen des Steroid-Pseudorheumatismus entwickeln, wenn 37,5 mg Cortison tgl. länger als 30 Tage gegeben werden. Bei jüngeren Männern und Frauen sind dann nach **S l o c u m b** (145) 75 mg Cortison pro die über 50 Tage nötig, von Prednison und den neueren Derivaten 12 - 15 mg/Tag. Nach **R o t s t e i n** und **G o o d** (130) beginnen die Erscheinungen häufig mit der Reduzierung der Hormondosen, man spricht daher auch von einem Hypocortisonismus. Der Steroid-Pseudorheumatismus kann sich nach **R o t s t e i n** und **G o o d** (130) in zwei Formen manifestieren:

B e n i g n e r Pseudorheumatismus

Charakteristische Zeichen für diese Form sind nach **R o t s t e i n** und **Good** (130) zyklische Schwankungen der Symptome und des subjektiven Befindens: Die Kranken sind unruhig, labil, müde und klagen über Schmerzen in Muskeln Knochen, Sehnen und Gelenken. Nach **K u e m m e r l e** (103) werden die Symptome umso schwerer, je länger der Abstand von der letzten Hormondosis ist. Es soll auch Kranke geben, bei denen die zyklischen Schwankungen der Psyche fehlen und bionegative Erscheinungen wie Müdigkeit, depressive Stimmung und Apathie gleichmäßig fortbestehen. Die Differenzierung der Symptome des Hypercortisonismus von solchen der Grundkrankheit, der c. P. ist schwierig. Im allgemeinen ist nach **K u e m m e r l e** (103) beim Pseudo-

rheumatismus die Synovia und die Gelenkkapsel nicht oder nur wenig beteiligt. Nach K u e m m e r l e (103) sind bei vorsichtigen, passiven Bewegungen die Gelenke nicht schmerzhaft und die Gelenkkapsel nicht druckempfindlich, dagegen klagen die Kranken über heftige Schmerzen generalisiert oder ganz umschrieben im Rücken, in den Intercostalmuskeln, an Ober- und Unterschenkeln und im Gesäß. Charakteristisch ist nach K u e m m e r l e (103) der Kontrast zwischen den heftigen Klagen und dem geringen objektiven Befund. Nach der von K u e m m e r l e (103) angegebenen Symptomatologie sind die betroffenen Muskeln schlaff, der Gang ist unsicher, die Schmerzen können ausstrahlen und einen neuritischen Charakter annehmen. Sehnen- und Periostreflex sind nicht verändert. Am besten soll völlige körperliche Ruhe bekommen. Der Steroidpseudorheumatismus ist nach K u e m m e r l e (103) entgegen früheren Ansichten nicht gebunden an das Vorliegen einer echten rheumatischen Erkrankung, sondern er entwickelt sich auch bei der Arthrosis deformans und bei Erscheinungen, die völlig unabhängig vom Bewegungsapparat sind. Diese Form des nicht rheumatischen Pseudorheumatismus soll sich nicht nur bei älteren Frauen, sondern auch bei jungen Mädchen und Männern finden. In der Häufigkeit des Auftretens besteht nach B u n i m (28) zwischen Prednison und Cortison kein Unterschied. Die Ursache dieser Form des Pseudorheumatismus ist nicht sichergestellt. Man fand histologisch bei vereinzelt Muskeln Zeichen einer Arteriitis der kleinen Gefäße und erklärte damit die Schmerzen.

Maligner Pseudorheumatismus

Die schwerwiegendsten Erscheinungen des Pseudorheumatismus sind nach R o t s t e i n und G o o d (130) diffuse mesenchymale Reaktionen, welche die Symptome des Lupus erythematodes oder der Panarteriitis nodosa imitieren; Es entwickelt sich Fieber, die Blutsenkung steigt an, die Serumalbumine vermindern sich, Nierenreizungen können auftreten, Thrombophlebitis, periphere Neuritis, Iritis und Geschwüre der Haut können sich entwickeln. Bis jetzt sind solche Beobachtungen von K u e m m e r l e (103) nur bei der

chronischen P. gemacht worden. Die Derivate des Cortisons sollen dieselben Erscheinungen auslösen. Eine entzündliche Hautreaktion, die unter diesem Symptomenkomplex während einer Steroidbehandlung auftreten kann, ist nach K u e m m e r l e (103) die knotige Pannikulitis, ein Erythema nodosum-artiges Krankheitsbild. Es entwickelt sich meist nach intensiver Steroidbehandlung eines rheumatischen Geschehns: Ein bis mehrere Tage nach Absetzen des Steroids (Prednison, Triamcinolon) entwickeln sich in der Haut liegende, derbe 0,5 - 5 ccm im Durchschnitt betragende, intensiv rote, erhabene Knoten, die jucken und auf Druck etwas schmerzhaft sind. Am stärksten befallen sind nach K u e m m e r l e (103) Ober- und Unterarme, Rumpf mit Rücken und Brust, Oberschenkel und auch das Gesicht. Die Knoten bilden sich im Laufe von einigen Wochen langsam zurück. Auf eine erneute Steroidbehandlung verschwinden sie nach K u e m m e r l e (103) rasch; sie können rezidivieren und hinterlassen eine leichte Pigmentierung. Das Aufschießen der Knoten ist von leichtem Fieber, Gelenkschmerzen, Anstieg der Senkung und einer Leukocytose begleitet.

Bemerkenswert ist nach K u e m m e r l e (103) das Auftreten von Exanthenen nach Beendigung einer monatelangen Prednisonbehandlung. Die Ursache dieser besonderen Ausprägungsform des Pseudorheumatismus ist nicht klar. S l o - c u m b und Mitarbeiter (145) sprechen von einer Entwaffnung des Gewebes, das jedem Toxin schutzlos preisgegeben ist. K u e m m e r l e (103) hat aber eher den Eindruck, daß Cortison den Schwellenwert für die Reaktionen des Mesenchyms herabsetzt, so daß nach Reduktion der Hormondosen Reize beantwortet werden, die normalerweise keine Reaktion auslösen.

Die Symptome des Pseudorheumatismus verschwinden nach K u e m m e r l e (103) nach einer Erhöhung der Hormondosen für 6 - 10 Tage, um dann erneut mit vermehrter Heftigkeit aufzutreten. Außer der strengen Bettruhe dürfte der wichtigste Punkt zur Besserung dieser Nebenwirkung der langsame Abbau der Steroiddosen sein. H e n c h (79) vermindert die Dosen ganz allmählich; Anfangs geht er bei großen Hormondosen um 5 - 10 mg Cortison bzw. um 1 - 2,5 mg Prednison zurück. Beim Verschuß der Arterien sollen Phenylbutazon, Novalgin und Salicylate vielfach helfen. Rezidive des Hypercortisonismus sind nach K u e m m e r l e (103) auch bei Wechseln des Steroids und Verwendung kleinster Dosen verhältnismäßig häufig. Den Hypercortisonismus jeder Form

kann man K u e m m e r l e (103) am sichersten dadurch vermeiden, daß man von Anfang an versucht, mit den kleinsten Hormondosen auszukommen. Beim Erscheinen der malignen Verlaufsform muß nach K u e m m e r l e (103) die Hormonbehandlung abgebaut werden.

9. Steroiddiabetes

Die Verabreichung hoher und höchster Mengen von Steroiden hat auch die Häufung des Steroiddiabetes erhöht. Der diabetogene Effekt ist nach K u e m m e r l e (103) gekennzeichnet durch eine Dekompensation des insulinären Pankreas infolge laufender Erhöhung der Insulinausschüttung, durch Hemmung der peripheren Zuckerverwertung, Herabsetzung der Nierenschwelle für Zucker und durch eine gesteigerte Gluconeogenese aus Eiweiß. Diese diabetogene Wirkung kommt nach K u e m m e r l e (103) allen neuen Derivaten des Cortisons zu; sie geht in der Stärke etwa der antiphlogistischen Wirkung parallel. Die dabei auftretende Glykosurie stellt nach K r a m m e r (101) einen bei sämtlichen Glucocorticoiden etwa im gleichen Prozentsatz vorkommende Stoffwechselstörung dar und wird bei 2 - 4 % aller mit Cortison behandelten Patienten beobachtet. Die Erkennung der prädiabetischen Stoffwechsellage stellt nach K r a m m e r (101) für eine Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden eine unbedingte Kontraindikation dar. Nach M a t h i e s (112) besteht grundsätzlich die Möglichkeit, daß im Rahmen einer länger durchgeführten Corticoidbehandlung ein latenter Diabetes manifest wird. Jeder Diabetes mellitus verschlechtert sich nach K u e m m e r l e (103) unter einer Steroidbehandlung, wobei das Ausmaß der Verschlechterung von der Schwere des Diabetes und der Höhe der Hormondosen abhängig ist. Bei einem leichten Altersdiabetes bewirken nach K u e m m e r l e (103) 32 mg Medrol bzw. 18 mg Triamcinolon oder 4 mg Dexamethason eine Verschlechterung der Stoffwechsellage, aber schon 0,5 mg Dexamethason oder 3 mg Triamcinolon, 4 mg Methylprednisolon oder 5 mg Prednison können die Glykosurie und Glykämie eines mittelschweren bis schweren Diabetes erheblich steigern. Wahrscheinlich ist die Häufigkeit der Glykosurie und Hyperglykämie bei Anwendung höherer Dosen größer als bei niedrigen, aber schon 15 - 20 mg Prednison, länger als 14 Tage gegeben, können nach B u n i m und B l a c k (28) im Einzelfall einen diabetischen Zustand auslösen.

Wird das Steroid abgesetzt, dann verschwinden nach B u n i m (28) im allgemeinen die diabetischen Symptome im Laufe von 2 - 8 Tagen. Das Auftreten diabetischer Erscheinungen zwingt nach K u e m m e r l e (103) nicht ohne weiteres zum Absetzen der Steroidtherapie; Insulin sollte gegeben werden, wenn der Nüchternblutzucker 150 mg % überschreitet. Die Grundlage der Glucocorticoid-Nebenwirkungen ist nach M o l l (117) eine durch die andauernde exogene Zufuhr der betreffenden Hormone bedingte temporäre Funktionshemmung von NNR bzw. HVL, deren Normalisierung nach sistierender Hormontherapie erst allmählich im Verlauf von durchschnittlich drei Wochen bis drei Monaten erfolgt. Bei höheren Dosen tritt nach K u e m m e r l e (103) die Verstärkung des Diabetes schon in den ersten 24 Stunden ein, bei kleineren erst allmählich im Laufe einiger Tage. Die Verschlechterung besteht in einer Zunahme der Glykosurie und Hyperglykämie, während das Auftreten einer Acidose nach Abnahme der Alkalisierung von der Schwere des Diabetes abhängig ist. Dem Steroiddiabetes fehlt nach K u e m m e r l e (103) die Acidose, wenn eine gewisse Eigenproduktion von Insulin vorhanden ist. Die Verschlechterung der Stoffwechsellaage ist im allgemeinen mit Insulin ausgleichbar.

10. Nebennierenrindeninsuffizienz

Nach K e r n (94) klagen viele Patienten, die kurze oder längere Zeit Corticoide erhalten haben, nach Abbruch der Behandlung über Schwäche, abnehmende Konzentrationsfähigkeit, mangelnde Ausdauer, Schwindel, herumziehende Gelenkschmerzen und leichte Temperaturen. Man hat erst allmählich gelernt, daß dieses Entziehungssyndrom auch bei Kranken mit normal reagierenden Nebennieren auftritt, also nicht Zeichen einer Nebennieren (=NNR) - Insuffizienz sind. Die Ursache ist nach K e r n (94) im Wegfall der psychischen und körperlichen Stimulierung durch die Steroide zu sehen, die Symptome verlieren sich von allein. Wenn aber Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Tachycardie, orthostatischer Schwindel oder gar Kollapsneigung hinzutreten, dann besteht nach K e r n (94) kein Zweifel, daß das HVL-NNR-System insuffizient ist. Die Sicherung der Diagnose kann durch die Bestimmung der Corticoide im Plasma oder Urin erfolgen; häufig besteht nach K e r n (94) eine Überempfindlichkeit gegenüber Insulin, während die Plasmaelektrolyte normal bleiben. Bei Kollapsneigung versucht K u e m m e r l e (103) zuerst mit ACTH die Nebennierenrinde zu aktivieren; nur wenn dies fehlschlägt, gibt er Erhaltungsdosen von Cortison (3 mal 72,5 mg täglich per os). Im Laufe von 8 - 14 Tagen überwinden nach K u e m m e r l e (103) die meisten Kranken den manifesten Zustand der Insuffizienz; damit ist aber das normale Reaktionsvermögen gegenüber einem Stress noch nicht wieder hergestellt. Nicht nur die Verabreichung hoher Steroiddosen, sondern auch die monatelangen Gaben kleiner physiologischer Mengen kann nach K e r n (94) beim Menschen eine Atrophie beider Nebennierenrinden auslösen. Die Erscheinungen der NNR-Insuffizienz wurden von H e n i und K u e m m e r l e (82) die autopsisch, makroskopisch und mikroskopisch normale Nebennieren aufwiesen, beim Menschen beobachtet. Bei zahlreichen Untersuchungen fanden H e n i und K u e m m e r l e (82) die Steroidausscheidung drei Tage nach Absetzen einer ein- bis sechsmonatelangen Behandlung mit 20 mg Prednison bzw. äquivalenten Mengen seiner Derivate normal, bei einigen Untersuchten auch nach 11 - 18 monatiger Therapie mit 15 mg Prednison. Die veränderte Leistung der NNR läßt sich nach K u e m m e r l e (103) durch die Testung mit ACTH nachweisen; dabei zeigt sich, daß die täglich wiederholte ACTH-Verabreichung nach mehr-

Behandlung mit Cortison, Hydrocortison oder Prednison (12 - 72 Monate) erst am dritten bis sechsten Tag beantwortet wird und zwar durch einen Anstieg der 17-Ketosteroide und der Porter-Silber-Chromogene. Bei diesen Untersuchungen konnte K u e m m e r l e (103) keine rechte Parallele zwischen Dosis und Dauer der Steroidbehandlung und dem Ansprechen auf ACTH herstellen. S h u s t e r und W i l l i a m s (142) haben an 14 Patienten (13 davon mit primär chronischer Polyarthrit) die durchschnittlich 26 Monate lang kleine Dosen von Corticosteroiden genommen hatten, und an Kontrollpersonen, die HVL-NNR-Funktion (nach Corticotropin-Infusion) gemessen. Sie erwies sich als normal, und war nach S h u s t e r und W i l l i a m s (142) erst herabgesetzt bei Kranken, die 37,5 mg und mehr Cortison täglich nahmen. Die eintretende Rindenatrophie ist nach K u e m m e r l e (103) aber reversibel, denn man erreicht durch wiederholte ACTH-Gaben in jedem Falle, auch nach jahrelanger Cortisonbehandlung, ein Wiederansprechen der Nebennierenrinde. Sichtbarer Ausdruck des Versagens des HVL-NNR-Systems sind nach K u e m m e r l e (103) cytoplasmatische Veränderungen an der Basophilie des HVL. Wenn nur ein bis drei Tage mit 100 - 350 mg Cortison behandelt wird, dann ist nach K u e m m e r l e (103) der HVL histologisch normal. Ab dem dritten Tag zeigt sich jedoch ein degranuliertes und cyanophiles Protoplasma.

Von aktueller klinischer Bedeutung sind nach C u s h i n g (41) solche Störungen, die durch plötzlichen Entzug der Corticoidzufuhr auftreten können. Da eine höhere oder langdauernde Zufuhr von Corticoiden nach C u s h i n g (41) zu regressiver Transformation (Atrophie) der NNR führen kann, ist nach abruptem Absetzen einer solchen Therapie mit einem addison-ähnlichen Zustand des Patienten zu rechnen, indem praktisch ein mehr oder minder völliges Darniederliegen der körpereigenen Glucocorticoidproduktion angenommen werden muß. Dauerschäden der Hypophyse aufgrund der Nebenwirkung der Corticoide wurden nach R a g a n (123) bisher nicht bekannt. H e n c h (79) berichtete über die entzündlichen Reaktionen nach Cortisonentzug, wobei er sich besonders mit dem Syndrom excessiven Wiederauftretens rheumatischer Entzündungserscheinungen (Rebound-Phänomen) auseinandersetzte. Er wies darauf hin, daß nach Absetzen einer Steroidtherapie verschiedene Entwicklungs-

möglichkeiten bestehen, von der anhaltenden Remission einer rheumatischen Affektion bis zum erstmaligen Auftreten rheumatischer Entzündungserscheinungen. H e n c h (79) schreibt: "Cortison ist ein zweischneidiges Schwert, es kann Entzündungserscheinungen unterdrücken oder bei Entzug auslösen (aber nicht verursachen)." Nach Absetzen einer Cortison-ACTH-Therapie können nach H e n c h (79) folgende Möglichkeiten von Veränderungen im Körper entstehen:

1. Sofort-Remission von unbestimmter Dauer
2. Kurzremission von zwei bis vier Wochen, also ein "verzögertes Rezidiv"
3. Akuter Schub an einem bisher betroffenen Gelenk
4. Exazerbation an Gelenken, an denen Stillstand eingetreten war.
5. Entzündungserscheinungen an bisher nicht betroffenen Gelenken.
6. Iritis bei bisher nur gelenkkranken Polyarthritikern, also Weichteilentzündung an einem embryologisch dem Gelenk nahestehenden Gewebe.
7. Thrombophlebitis bei bisher nur Gelenkkranken, also Entzündung an embryologisch mit dem Gelenk nicht verwandten Weichteilen.
8. Erstes Auftreten einer primär chronischen P. bei bisher Gelenkgesunden.

Die gleichen Möglichkeiten können nach H e n c h (79) in Erscheinung treten, bei einer nicht mit Cortison behandelten Polyarthritikerin zum Zeitpunkt der Beendigung der Schwangerschaft. Daraus ergibt sich nach H e n c h (79) als pathogenetische Folgerung eine Vier-Faktoren-Gruppe:

1. Ein zu Polyarthrititis oder anderen Kollagenkrankheiten neigender Patient.
2. Eine Cortisonwelle im Körper, gleichgültig ob exogen oder endogen, induziert oder spontan, physiologisch oder pathologisch, therapeutisch oder experimentell, auch post partum oder operationem.
3. Absteigende Phase oder Ende dieser Welle.
4. Auftreten entzündlicher Symptome im Sinne von P. oder Kollagenkrankheiten zu diesem Zeitpunkt.

Eine Behandlung über 14 Tage hinaus beschließt K u e m m e r l e (103) immer mit ACTH, wobei die verabreichte Menge mehr von der Dauer als von der Höhe der Cortisondosen abhängt (1 - 4 Tage 20 I. E. Depot). Die Verabreichung von ACTH gleicht aber nach K u e m m e r l e (103) die Funktionsschwäche des

Zwischenhirn-HVL-Systems nicht aus, so daß auch noch nach der Normalisierung der Nebennierenleistung die Möglichkeit der akuten Insuffizienz unter einer Belastung gegeben ist. K u e m m e r l e (103) versuchte, die Eigenleistung der Hypophyse durch einen stufenweisen Abbau der Hormondosen in Gang zu bringen. Sowohl in der Prophylaxe als auch in der Behandlung der eingetretenen Rindeninsuffizienz soll nach K u e m m e r l e (103) Hydrocortison und Cortison, aber nicht Prednisolon und seine Derivate verwendet werden, denn Hydrocortison normalisiert den Tonus des Gefäßsystems viel stärker und sicherer als Prednisolon und seine Derivate.

11. Prophylaxe

Auf Grund dieses umfangreichen Vorkommens von Nebenwirkungen ist besonders für die Dauertherapie mit Glucocorticoiden eine ständige labormäßige und klinische Kontrolle angezeigt, um die unerwünschten Nebenerscheinungen zu verhindern. Dafür haben F r a n k e und L a n g e (60) folgende allgemein klinische Maßnahmen empfohlen:

1. Laufende Kontrolle des Blutdrucks und des Körpergewichts;
Zählung der Eosinophilenzellen im Blutbild;
Messung der Gerinnungszeit des Blutes.
2. Kontrolle des Harnzuckers; falls dieser positiv, Bestimmung des Blutzuckers und der Alkalireserve.
Kontrolle des Harnsäure-Kreatinin-Quotienten, der als Folge der katabolischen Wirkung einen Anstieg aufweist. Ein Anstieg der C₁₇-Ketosteroide im Urin gilt dagegen als wesentliches Erfolgskriterium bei ACTH- und Cortisonbehandlung.
3. Anlage einer Diurese-Kurve.
4. Regelmäßige Untersuchung auf Symptome endokriner Disharmonie.
5. Sorgfältiges Achten auf Zeichen einer Generalisation von Infekten, da diese auch im Bauchraum symptomlos verlaufen können. (keine Bauchdruckspannung);
Röntgenkontrollen von Lunge und Magen; bei älteren Frauen in größeren Zeitabständen auch vom Becken wegen Osteoporoseverdacht.

In den folgenden Punkten möchte ich nach K e l l i n g und F i e g e l (92) die wichtigsten Nebenerscheinungen der Corticoidtherapie in Verbindung mit den entsprechenden Gegenmaßnahmen aufzeigen:

1. Zunahme der Pepsinaktivität und der Hyperacidität, Magenbeschwerden
Ulcerationen des Magen-Darm-Trakts.
Vorbeugend: Genaue Anamnese und Röntgenkontrollen; zusätzlich Verabreichung von Antazida und Absorbentien. Für die Erhaltungsdosen therapeutisch Dexamethason bevorzugen.
Behandelnd: Ulcustherapie; notfalls Absetzen der Corticoid-Medikation.
2. Infektanfälligkeit, Generalisationsneigung zuvor abgegrenzter Infekte.
Aktive und inaktive tuberkulöse Erkrankungen.

Vorbeugend: prophylaktische Kombination mit Antibiotika oder Sulfonamiden. Bei inkurrenten Infekten entsprechende medikamentöse Abschirmung. Nach Absetzen der Corticoide "überlappende" Weitergabe von Antibiotikas. Tuberkulostatischer Schutz bei anamnestisch nachgewiesenen, früheren spezifischen Affektionen.

Behandelnd: Antibiotika in hohen Dosen. Übliche tuberkulostatische Medikation.

3. Neigung zu Thrombose und Embolie

Vorbeugend: Vermeidung strenger Bettruhe, geeignete Bewegungstherapie, Kontrolle der Blutgerinnung, Antikoagulantien bei prätherapeutisch als Thrombose-gefährdet erkannten Kranken; **Beller (3)** empfiehlt hierbei, 6-Methylprednisolon zu bevorzugen.

Behandelnd: Therapie mit Antibiotikas sowie mit Antikoagulantien, welche die Blutungszeit verkürzen und die Gerinnungsfaktoren V und VII vermehren. Baldmöglichster Entzug der Corticoide, jedoch ohne abrupte Beendigung.

4. Osteoporose, Osteoartikuläre Störungen, Calcium- und Phosphatverlust.

Vorbeugend: 6-Methylprednisolon und Triamcinolon bei vorhandener Osteoporose bevorzugen. Bei Dauertherapie kontinuierliche Zuführung von anabolen Substanzen.

Behandelnd: Calciumzufuhr, eventuell in Kombination mit AT-10- und Anabolika.

5. Bei Diabetes mellitus, Manifestwerden eines bislang latenten Diabetes, Entwicklung eines Steroiddiabetes.

Vorbeugend: Verschärfte Kontrolle des Blut- und Harnzuckers. Dexamethason bevorzugen.

Behandelnd: Adäquate Erhöhung der Insulin-Zufuhr. Wegen erhöhter Infektionsgefahr Abschirmung mit Antibiotika oder Sulfonamiden.

6. Verschiebungen innerhalb des Elektrolythaushalts im Sinne von Natriumretention und Kaliumverlust.

Vorbeugend: Kaliumreiche Kost, insbesondere geeignet scheint Trockenobst.

Behandelnd: Kaliumzufuhr unter laufender Kontrolle des Elektrolyt-
haushalts; Elektrolytinfusionen.

7. Unter Triamcinolon auftretende Muskelschmerzen mit Atrophie und
Nekrose der Muskelfasern; bei Entstehung von Steroidpseudorheuma-
tismus.

Vorbeugend: Erniedrigung der Tagesdosis, eventuell Ausweichen auf
andere Cortisonderivate, Verabreichung von Anabolika.

Behandelnd: Hochdosierte Zufuhr von anabolen Substanzen; Umsetzen
auf ein anderes Corticoid.

8. Psychische Alterationen, Auslösung einer Psychose.

Vorbeugend: Ausschluß "präpsychotischer" Krankheiten von der Dauer-
therapie, Sedativa.

Behandelnd: Versuchsweises Umsetzen auf andere Corticoide; eventuell
Absetzen.

9. Cushingoid im Sinne von abnormen Fettansatz, Mondgesicht, Hirsutismus,
Akne, Striae, Pigmentanomalien und Ecchymosen.

Vorbeugend: Keine echte Prophylaxe möglich.

Behandelnd: Nötigenfalls Absetzen der Corticoidmedikation.

10. Libido-Nachlaß, Menstruationsstörungen, Potenznachlaß

Vorbeugend: Bei Frauen zyklusgerechte Substitution mit weiblichen Sexual-
hormonen;

bei Männern: eventuell intermittierende Gabe von Androgenen

Behandelnd: Versuch einer Medikation mit gonadotropen Hormon.

11. Appetitverlust oder Heißhunger

Vorbeugend: Allgemein ausreichend Eiweiß: 80 - 100 mg täglich und Kalk
1 g täglich

Bei fehlendem Appetit: Einsatz von Dexamethason

Bei Heißhunger oder Adipose: empfehlen K e l l i n g und
F i e g e l (92) Triamcinolon oder 6-Methylprednisolon

Behandelnd: Bei Gewichtsabnahme zusätzlich Applikation von anabolen
Substanzen.

Bei Übergewicht: Kohlehydrat- und fettarme Ernährung; Da-
zwischenwechseln von Obsttagen.

12. HVL-NNR-Insuffizienz

- Vorbeugend: Bei Dauertherapie eignen sich nach K e l l i n g und F i e g e l (92) Cortison und besonders Hydrocortison besser als Prednisolon und seine Derivate, außerdem prophylaktisch alle 3 - 4 Wochen intermittierende Gaben von kleinen ACTH-Mengen.
- Behandelnd: Therapie nicht abrupt absetzen, sondern über mehrere Tage stufenweise ausschleichen; schon während des Ausschleichens kann man 30 - 40 I.E. Depot-ACTH/tgl. in rückläufigen Dosen bis einige Tage nach Ende der Corticoid-Behandlung injizieren.

C. SCHLUSSBETRACHTUNG ZUR KLINISCHEN ANWENDUNG

Über die Ergebnisse der Dauertherapie mit antirheumatischen Glucocorticoiden sowie deren Wirkungen und Nebenwirkungen liegen eine Reihe von Erfahrungsberichten vor, in der Mehrzahl aus den USA. In der Bewertung der Resultate zeigen sich in den einzelnen Arbeiten teilweise erhebliche Unterschiede, die ich durch Gegenüberstellung der verschiedenen Meinungen insbesondere bei den speziell antirheumatischen Wirkungen näher zu umgrenzen versuchte. Die resultierenden Differenzen erklären sich sowohl mit der Schwierigkeit einer allgemein verbindenden Beurteilungsmethode wie auch mit der unterschiedlichen Indikationsstellung und der damit verbundenen Auswahl des Krankengutes, schließlich mit der verschiedenartigen Dosierung und Dauer der Therapie. Als weithin gemeinsame Ergebnisse aber lassen sich folgende Tatsachen herausstellen:

Nur bei einem geringen Teil der Patienten werden nach V o i t und G a m p (155) durch eine langfristige, antirheumatische Glucocorticoidtherapie die allgemeinen und lokalen Symptome der chronischen Entzündung dauerhaft beseitigt und kehren auch nach dem Absetzen der Therapie nicht wieder. Die in den meisten Statistiken (H e n c h , R a g a n , B e r n i m und Mitarbeiter, zit. 155) zwischen 10 und 15 % betragende Quote posthormonaler bleibender Remission ist nicht als Therapieeffekt zu werten, da gemäß umfassender amerikanischer Reihenuntersuchungen die spontane Remissionsquote bei der primär chronischen Polyarthrits sogar auf 25 % eingeschätzt werden muß. Wie lange solche unter der Corticoidtherapie erzielten Remissionen anhalten, ist noch unbekannt.

Bei der großen Mehrzahl der Patienten tritt jedoch keine Remission ein. Nach V o i t und G a m p (155) erschöpft sich der Substitutionseffekt der Glucocorticoidtherapie, der sich nur auf die symptomatische Unterdrückung der entzündlichen Prozesse bei der primär chronischen Polyarthrits während der Behandlungsdauer beschränkt, nach Abbruch der Hormonzufuhr in 85 - 90 % der Fälle allmählich innerhalb von 2 - 60 Tagen, wobei die Erkrankung wieder in ihrer ursprünglichen Aktivität auftritt. Schmerzen, Schwellungen und Bewegungsbehinderung kehren wieder, die Blutsenkungsgeschwindigkeit steigt erneut an, und - wohl das Unangenehmste - der inzwischen hoffnungserfüllte Patient fällt leicht in eine Situation schwerer Enttäuschung und Hoffnungslosigkeit zurück. Die Corticoidtherapie muß also unbefristet fortgesetzt werden,

wenn der erreichte Erfolg aufrecht erhalten werden soll. In diesen Fällen kann durch die Dauerbehandlung in der Mehrzahl der Fälle eine symptomatische Besserung erzielt werden. Diese betrifft nach V o i t und G a m p (155) in erster Linie die Schmerzlinderung und die Verbesserung der Funktionsfähigkeit. Die Funktionsbehinderung, die in leichten Krankheitsfällen die Berufstätigkeit schmerzhaft gestaltet und erschwert, in ernsteren Fällen unmöglich macht und bei schweren Erkrankungsformen den Patienten bettlägerig und pflegebedürftig werden läßt, wird nach B u n i m und Mitarbeiter (zit. 155) durch die Dauertherapie von allen Krankheitssymptomen am meisten gebessert. Die Besserung der entzündlichen Gelenksymptome, vor allem der Schwellungen und Ergüsse, ist nach den Angaben der meisten Autoren nicht so befriedigend.

Bei den klinischen Wirkungen der Corticoidtherapie auf die chronische Polyarthritis unterscheidet man nach V o i t und G a m p (155) zweckmäßig die Sofortwirkung von den Effekten einer Dauerbehandlung.

Die Sofortwirkung ist, wenn ausreichend hohe Dosen angewandt werden, dramatisch, der Zustand des Kranken wird in wenigen Tagen entscheidend gebessert, die entzündlichen Symptome an den Gelenken bilden sich rasch zurück, Spontan- und Bewegungsschmerzen lassen nach, die Beweglichkeit der Gelenke wird wesentlich verbessert. Bei fieberhaften Fällen normalisiert sich die Temperatur. Das Allgemeinbefinden bessert sich, der Appetit nimmt zu, die Stimmung wird zuversichtlich und oft euphorisch. Die Senkungsbeschleunigung, deren Abfall zu Beginn der Corticoidtherapie so eindrucksvoll ist, nimmt unter der Langzeitbehandlung oft wieder zu, ohne daß damit jedes Mal eine klinische Verschlechterung einhergehen müßte. Mit Prednison, dem am häufigsten angewandten Glucocorticoid, scheint es nach d e S e z e und Mitarbeiter, zit. (155) in einem großen Prozentsatz der Fälle eher möglich, die Blutsenkung auf annähernd normalen Werten zu halten als es mit Cortison und Hydrocortison der Fall ist. Diese Wirkung der Corticoide bewirkt aber keine Heilung der rheumatischen Erkrankungen. Sie beruht vielmehr auf einer Unterdrückung der rheumatischen Entzündungen mit ihren örtlichen und allgemeinen Symptomen. Handelt es sich um einen akut entzündlichen Prozeß, der nach einer gewissen Zeit von sich aus abzuklingen pflegt, und zur Ausheilung kommt, so ist die Unterdrückung der Symptome bis zu diesem Zeitpunkt höchst sinnvoll. Dies umso mehr, wenn beim rheumatischen Fieber nicht nur die Gelenksymptome und das

Fieber unterdrückt werden, sondern auch die Ausbildung des rheumatischen Gewebsschadens am Herzen verhindert oder doch dessen Weitergreifen verhütet werden kann, bis der Prozeß von selbst zur Ruhe kommt.

Anders und sehr viel weniger günstig liegen die Verhältnisse bei einer entzündlichen Erkrankung so eminent chronischen Charakters wie es der primär chronische Gelenkrheumatismus ist. Hier darf nach den großen Erfahrungsserien amerikanischer Autoren (B o l a n d , H e n c h und K e n d a l l (zit. 103)), mit einem spontanen Abklingen des Prozesses nur ausnahmsweise gerechnet werden. Da die antirheumatische Wirkung der Hormonbehandlung im wesentlichen auf der Unterdrückung des Entzündungsgeschehens beruht, ist nicht zu erwarten, daß irreversible Folgezustände an den Gelenken und Muskeln durch die Therapie beseitigt werden. Dazu gehören die Knorpelschädigungen, die röntgenologisch sichtbaren Destruktionen in den gelenknahen Knochenpartien, die Zerstörungen im Sehnen- und Bandapparat, sowie Subluxationen und Ankylosen. Die meisten Untersucher finden nach jahrelanger Corticoidtherapie sogar eine Zunahme dieser Befunde. Es erscheint daher sicher, daß durch die Hormonbehandlung die Progression der chronischen Polyarthrits nicht aufgehalten werden kann. Die subcutanen rheumatischen Knoten werden in einem Teil der Fälle kleiner und weicher, bei anderen Patienten können unter fortlaufender Corticoidtherapie neue Knoten entstehen. In Bezug auf die Schwere und Dauer der rheumatischen Erkrankungen scheinen nach K u e m m e r l e (103) die Erfolge mit den Glucocorticoiden bei frühen und weniger schweren Fällen besser zu sein. Ausgesprochene Corticoidversager, die auf die Therapie überhaupt nicht ansprechen, scheinen sehr selten zu sein. Vereinzelt ist berichtet worden, daß in solchen Fällen ein Versuch mit ACTH-Behandlung von Erfolg begleitet war.

Nach den Angaben vieler Autoren läßt bei einem Teil der Patienten die Wirkung der Corticoidtherapie im Laufe einer langfristigen Behandlung nach. War die bisherige Dosis niedrig, so kann durch eine Erhöhung der Tagesmenge, etwa um 2,5 oder 5 mg Prednison wieder ein befriedigender Zustand erreicht werden. Wenn die Erhaltungsdosis bereits um 15 mg Prednison oder 75 mg Cortison betrug, so ist eine weitere Steigerung wegen des Risikos von Nebenwirkungen problematisch.

Nach Ansicht der meisten Rheumatologen liegt der größte Wert der Glucocorticoidtherapie in der Behandlung von akuten Fällen der Polyarthrits insbesondere von solchen, die mit einer Beteiligung von Myo-, Endo- und Pericard einher-

gehen. Hier sind nach V o i t und G a m p (155) wirkliche Heilungen in kürzester Zeit möglich. Bei subakuten und chronischen Formen kommt nur eine Dauerbehandlung in Frage, mit hohen Anfangsdosen und kleineren Erhaltungsdosen, die jedoch die Gefahr ernsterer Nebenwirkungen in sich birgt. Die lang dauernde Hormontherapie mit Dosen, welche die Erkrankungsaktivität temporär vollständig unterdrückt, gilt in Anbetracht der Häufigkeit mehr oder weniger ernsthafter Komplikationen (60 %) als überholt. Als wertvoll erweist sich dagegen die prolongierte Anwendung kleinerer Erhaltungsdosen, die es gestattet, unter weitgehender Vermeidung von Nebenerscheinungen einen Zustand relativer Beschwerdelosigkeit aufrechtzuerhalten, der seinerseits eine Intensivierung der übrigen Therapiemittel ermöglicht.

Die Erfolge der ACTH-Therapie lassen sich nicht mit denen der Corticoidtherapie vergleichen. Vor allem entwickelt sich nach H e n i und K u e m m e r l e (82) immer wieder recht schnell eine gewisse Resistenz, die wohl durch gleichzeitig verabreichtes Vitamin C einige Zeit hinausgeschoben, aber nicht verhindert werden kann. Außerdem spricht ein größerer Prozentsatz von Patienten auf ACTH überhaupt nicht an. Im übrigen soll sogar eine angeborene Resistenz gegen ACTH beim Menschen und bei vielen Tieren nachgewiesen worden sein. ACTH kann weiterhin wegen der immer wieder zu beobachtenden allergischen Reaktionen besonders bei i. v. Injektionen, die stets nur nach Vorprobe durchgeführt werden sollen, recht unangenehm werden.

Neben der Glucocorticoidtherapie spielen in der antirheumatischen Therapie noch eine besondere Rolle die Salicylate, Pyrazolone, Gold, Vitamin D, Muskelrelaxantien und Antimalariamittel.

Der naheliegende Gedanke, die hoch wirksamen Cortisonderivate mit dem seit langem bei rheumatischen Erkrankungen bewährten Salicylaten bzw. Pyrazolonen zu kombinieren, hat in zahlreichen Präparaten des In- und Auslandes seinen Ausdruck erhalten. Im allgemeinen dürfte hierbei ein additiver und kaum ein potenzierender Effekt zu erwarten sein. Diese Kombinationen empfehlen viele Autoren am Anfang und zum Ausschleichen am Ende einer längeren Steroidtherapie, ferner in Fällen, die eine Herabsetzung auf die für eine Dauerbehandlung erforderlichen niedrigen Dosen nicht ohne Schmerzen vertragen. Bei einer "Basis"-Therapie mit einer dieser drei Substanzen dürften nach M a t h i e s (112) die Rindensteroide diejenige Medikation darstellen, welche bei

der günstigen Dosierung in den meisten Fällen den bestmöglichen Effekt ergibt.

Zur Frage der Kombination von Glucocorticoiden mit anderen Antirheumata vertritt M a t h i e s (112) folgende Einstellung: "Die Kombinationspräparate haben insofern ihre Berechtigung, als sich manchmal eine Einsparung der Dosen der Einzelkomponente und damit auch Verringerung der Nebenwirkungen erreichen läßt. Wir lehnen jedoch die Kombinationspräparate mit Rindensteroiden insofern ab, als die in ihnen festgesetzte Relation der Einzeldosen nicht den klinischen und praktischen Bedürfnissen entspricht. Die für eine potenzierende Wirkung notwendige Dosis der Einzelkomponenten ist von Fall zu Fall so unterschiedlich, daß man sie selbst feststellen und variieren muß. In vielen Fällen ist auch eine Einsparung von Rindensteroiden durch Beigabe eines anderen Medikamentes überhaupt nicht möglich, so daß sich in diesen Fällen die Gabe eines Kombinationspräparates erübrigt.

Bei schweren, akuten rheumatischen Erkrankungen müssen jedoch die meisten Kombinationspräparate so hoch dosiert werden, daß keine Einsparung an Corticoiden möglich ist. Man sollte deshalb nach M a t h i e s (112) nicht mit festgelegten Dosisrelationen, sondern mit freier Kombination von Einzelsubstanzen arbeiten. Das gleiche gilt auch für Kombinationen von Steroiden mit Muskelrelaxantien und Transquillizern. Zu beachten ist nach den Erfahrungen vieler Rheumatologen, daß beim Übergang von reinen Corticoiden auf Kombinationspräparate zunächst noch annähernd so hoch zu dosieren ist, daß die letzte Corticoiddosis erreicht wird; dann erst sollte man die Dosis allmählich abbauen.

Die Kombination der Corticoidtherapie mit Gold in der Annahme, daß Gold eine Aktivierung des HVL-NNR-Systems hervorrufe, hat sich nach Angaben vieler Autoren bewährt. Besonders Frühfälle sollen darunter günstig ansprechen. Die gleichzeitige Anwendung beider Medikamente hat nach V o i t und G a m p (155) den Vorzug, daß die Krankheitssymptome rascher gebessert werden als es durch die alleinige Goldbehandlung möglich ist und daß das Risiko von Goldnebenwirkungen vermindert wird. Andererseits hält die durch Gold erzielte Besserung sehr oft lange über die Behandlungsdauer hinaus an, so daß mit der Beendigung der Therapie meistens eine Wiederkehr des vorherigen, ungünstigen Zustandes nicht erfolgt.

Wenn auch vergleichende Statistiken nicht mit der erhofften Sicherheit ergeben haben, daß die steroidbehandelten Rheumatiker mit chronischer Polyarthrits sich nach Jahren besser befinden als die nur mit Salicylat behandelten, so ist es doch nicht zu übersehen, daß die Minderung des Krankheitsbildes, insbesondere die Beseitigung der unerträglichen Schmerzen und der Unbeweglichkeit durch Beeinflussung aller entzündlichen Exsudate, daß aber auch die Stimmungshebung für die schweren polyarthritischen Erkrankungsformen von größter Bedeutung sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde über die Gruppe der Glucocorticoide, deren Wirkungen und Nebenwirkungen eine literarische Übersicht geboten.

Gesondert wurden für Cortison und seine Derivate die Chemie, die wichtigsten Indikationen und Kontraindikationen sowie die Dosierung herausgestellt. Dabei wurde sowohl auf die Allgemeinbehandlung als auch auf die lokale Applikation eingegangen.

Die Wirkungen wurden getrennt nach denen des Grundkörpers Cortison, Cortisol und ACTH sowie nach den Wirkungen der vier wichtigsten Gruppen von Derivaten besprochen. Hierbei wurden vor allem für die antirheumatischen Wirkungen Tierversuche und Wirkungsvergleiche der einzelnen Derivate am Menschen angeführt.

Die Nebenwirkungen wurden als Symptomenkomplex des Hypercortisonismus im einzelnen mit genauen Prozentzahlen und Dosisvergleichen ihres Auftretens bei den einzelnen Derivaten behandelt. Abschließend wurden Vorschläge zur Prophylaxe mit vorbeugenden und behandelnden Maßnahmen angeführt.

Herrn Prof. Dr. med. W. S e i t z, dem Direktor der Universitäts-Poliklinik zu München möchte ich zum Schluß meiner Arbeit dafür danken, daß mir die in seiner Klinik vorhandene Literatur zur Verfügung gestellt wurde.

Eine weitere angenehme Pflicht ist es mir, dem Referenten, Herrn Privatdoz. Dr. med. H a r t w i g M a t h i e s, für die freundliche Überlassung dieses Themas und für seine wertvollen Anregungen zu danken.

LITERATURNACHWEIS

1. Baschieri, L.: Cortex surrenal et choc anaphylatique, *Acta endocrinologica* 10 (1952) 17
2. Beickert, A.: Die primär chron. Polyarthritits und ihre Behandlung, *Med. Mschr.* 229 - 230 (1963)
3. Beller, F.K.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Thieme Verlag 1960
4. Bermain, I. und Cordon, A.S.: Effects of cortisone upon respiration und cellular elements of bone marrow, *Amer. I. Physiol* 171 (1953) 184
5. Bernstein, S.: The synthesis of the 16-hydroxy derivates of 9-halo-steroids , *I. Amer. Chem. Soc.* 78 (1958) 5693
6. Berntsen, C.A. u. Richard, H.: Zustandsbewertung von primär chron. Polyarthritits-Patienten nach fünf oder mehr Jahren Corticosteroid Therapie, *Bull. Rheum. Dis.* 12, 261 (1961)
7. Bock, H.E.: Behandlung rheum. Krankheiten mit NNR-Steroiden, *Dtsch. Med. Journal* 449 - 455 (1960)
8. Boland, E W.: Clinical observation with 16 -methyl-corticosteroid compounds, preliminary therapeutic trials with dexamethasone in patients with rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 17, 376 (1958)
9. Boland, E.W.: Prednisone und prednisolone as suppressive agents for rheumatoid arthritis, *Bull. Rheumat. Dis.* 6, 107 (1956)
10. Boland, E.W.: Prednisone und prednisolone in rheumatoid arthritis, an evaluation of their therapeutic efficiency, *M. Clin. North Am.* 41, 553 (1957)
11. Boland , E W.: Prednisone und prednisolone therapy in rheumatoid arthritis, clinical evaluation based continous observations for periods of six to nine months, *I.A.M.A.* 160, 633 (1956)
12. Boland, E W.: 16 methyl-corticosteroid, an new series of antiinflammatory compounds: clinical appraisal of their antirheumatic potencies, *California Med.* 88, 417 (1958)
13. Boland, E.W.: The treatment of rheumatoid arthritis with adreno-corticosteroids and their synthetic analogues, an apraisal of certain developments of the past decade, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82 887 (1959)

14. Boland, E W.: Clinically, modified adrenocortical steroids and appraisal of their relative therapeutic efficiencies in rheumatoid arthritis, I. A. M. A., 174, 835 (1960)
15. Boland, E. W.: Ann. Rheum. Dis. 14 (1955) 232
16. Boland, E. W.: The Medical Clinics 3, 553 (1957)
17. Boland, E W.: Hydrocortisone administered orally in rheumatoid arthritis, Ann. rheum. dis. 12, 2, 125 (1953)
18. Boland, E W.: Experiences with 9-fluorohydrocortisone acetate in rheumatoid arth. Ann. New York Acad. Sc. 61 (1958) 591
19. Boland, E. W.: Present status of hydrocortisone as a therapeutic agent in rheumatoid arth. New York Acad. Sc. 61 (1955) 349
20. Boland, E. W.: Clinical use of cortisone, hydrocortisone and corticotropin, I. A. M. A. 150 (1952) 1281
21. Boland, E W. and Headley, N. E.: Effectiveness of antacids in reducing digestive disturbances in patients treated with prednisone and prednisolone, California Med. 89, 262 (1958)
22. Boland, E. W. and Headley, N. E.: Results of long-continued cortisone administration in rheum. arth., Calif. Med. 74 (1951) 416
23. Boland, E. W. and Headley, N. E.: Preliminary clinical trials with 9-fluorohydrocortisone acetate in rheumatoid arthr., Ann. Rheumat. Dis. 13 (1954) 241
24. Boland, E. W. and Headley, N. E.: The cerebrospinal fluid in rheumatoid spondylitis, Ann. rheum. Dis. 7, 195, 1948
25. Boland, E. W. and Liddle, J. W.: Metabolic and antirheumatic activities of 6 - methyl-prednisolone, Ann. Rheumatoid Dis. 16, 297, (1957)
26. Bonomo, L.: Il trattamento protatto con prednisone della artrite reumatoide, confronto con la terapia cortinosinca e considerazioni cliniche, New England, I. Med. 256, 388 (1957)
27. Boni, A.: Behandlung des Rheumatismus mit neuen Corticosteroiden, Schweiz, Med. Wschr. 208 - 210 (1957)
28. Bunim, I. I. u. Black, R. L.: Observations on new synthetic anti-rheumatic steroids and critical evaluation of prednisone therapy in rheum. arth., I. chron. Dis. (1957) 751
29. Bunim, I. I., Black, R. L. u. Peterson, R. E.: Studies in Dexamethasone, Arth. a. Rheum. 1 (1958) 313

30. Bush, et al.: Bioch. I. 67, 689 (1957)
31. Caplan, P.S.: Use of methylprednisolone in management of rheumatoid arthritis, Metabolism VII (1958) 505
32. Carone, F.A. und Liebow, A.A.: Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoids, New England Med. 257 (1957) 690
33. Carstensen, H. und Linderholm, H.: The effect of adrenocorticotrophic hormone on dermal spread, Acta endocrinol. 9 (1952) 6
34. Caughey, I.E. und Coy, I.E.: Brit. Med. I. (1951) 1189
35. Chandler, J.N. und Wright, V.: Deleterious effect of intraarticular hydrocortisone, Lancet II (1958) 661
36. Chevalier, P.A. und Tadzer, I.S.: Cortisone et coagulation sanguine, Le sang, 22 (1951) 557
37. Clark, L.D., Bauer, W. und Cobb, S.: New Engl. I. Med. 6, 205, (1959)
38. Conn, J.W. u. Louis, L.H.: A comparison of steroidal excretion and metabolic effect induced in man by stress and by ACTH, Rec. Prog. in Hormone Res. 10 (1954) 471
39. Cosgriff, S.W., Dieffenbach, A.F. und Vogt, I.W.: Hypercoagulability of the blood associated with ACTH und Cortisone therapy, Ann. I. Med. 9 (1950) 752
40. Coste, F.: Ärztl. Fortb., 4 (1954) 1
41. Cushing, H.: Bull John Hopkins Hosp. 50 (1932) 137
42. Daughaday, W.W.: Binding of corticosteroids by plasma protein, I. clin. Invest. 37 (1958) 519
43. Domagk, G.: Med. Welt 4 (1961) 118
44. Donat, R.: Vorteile und schädigende Nebenwirkungen der Hormonpräparate bei der Behandlung rheumatoider Gelenkerkrankungen, Med. heute 17 (1963)
45. Dontenwill, W., Hilscher, W. u. Frank, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung hoher Dosen Cortison und ACTH, Klin. Wschr. 33, 725 (1955)
46. Dulin, W.F., Lyster, S.C. und Collins, E.J.: Biological activities of some C-21-Steroids and some 6-methyl-C 21-Steroids, Metabolism VII 4 (1958) 398
47. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Springer-Verlag, Berlin 81-85, 1957

48. Emmrich, R.: Gefahren der Langzeitbehandlung mit hochwirksamen Corticosteroiden, D. deutsche Gesundheitswesen 953 - 956 (1962)
49. Engel, F. L.: A consideration of the roles of the adrenal cortex and stress in the regulation of protein metabolism. Rec. Prog. in Horm. Rez. VI, (1951) 277
50. Erak, P.: Medicinski glasnik VII (1957) 361
51. Esselier, A. F. u. Wagner, K. F.: Über den Wirkungsmechanismus des ACTH auf das eosinophile Zellensystem, Acta haematol. 8 (1952) 63
52. Evans u. Simpson: 3. Biol. Chem. 163, 715 (1946)
53. F. llet u. Lagier, R.: Alteration orseuries dystrophiques de l'épaule survenues après injections de corticostéroïdes, Arch. Interam. Rh. 4, 543 (1961)
54. Faulong, L. u. Lauras, A.: Neuro-psychiatric et cortocothérapie Rheumat. 12, 250 (1960)
55. Feldman, I. D.: The in vitro reaction of cells to adrenal cortical steroids with special reference to lymphocytes, Endocrinology 46 (1950) 552
56. Feinberg, S. M. u. Fisherman.: Methylprednisolon a potent new anti-inflammatory steroid, I. A. M. A. 165 (1957) 1560
57. Fellingner, K. u. Schmid, I.: Therapie und pathogenetische Fragen um das Rheumaproblem, Med. Klin. 949 - 954 (1953)
58. Fischer, F.: Corticotropin and cortisone in rheum. arth., Acta med. Scand. Supp. (1955) 305
59. Forsham, P. H. u. di Raimonod: Pharmacologic physiologic principles in the use of corticoids and corticotropic, Metabolism 7 (1958) 8
60. Franke, G. u. Lange, R.: Erfahrungen über ein neues Corticosteroid in der Inneren Medizin, Therapie der Gegenwart 1 - 3 (1952)
61. Freyberg, R. H. u. Berntsen, C. A.: An early progress report on the effects of Triamcinalone, New York, 9. April 1957
62. Fried, I. u. Sabo, E. I.: 9 α -fluoro-derivates of cortisone and hydrocortisone, I. Amer. Clin. Soc. 76 (1954) 1455
63. Friedlaender, S.: Use of triamcinalone, a new corticosteroid in the management of allergic diseases for Publication (1958) 10
64. Gaudiano, P.: Resultados obtenidos en la poliartritis crónica con dexamethasona, Arch. Interam. Rheum. 3, 210 (1960)
65. Germuth, F. S. u. Ottinger, B.: The mechanism of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone and of the adrenocorticotrophic hormon in experimental hypersensitivity in rabbits, I. exp. Med. 94 (1951) 139

66. Gerster u. Meyer, P.: Praxis 5 (1960) 116
67. Glooker, R. u. Schein, I.: Psychic effects of ACTH and cortisone, Psychosom Med. 15 (1957) 589
68. Good, M.G.: Theorie der Cortisonwirkung, D. Med. (1952) 312, 348
69. Gray, S.I., Benson, A.I. u. Reifstein, W.R.: Chronic stress and peptic ulcer, I.A.M.A. 147 (1951) 1529
70. Greaves, M.S. u. West, H.F.: Verhältnisse der freien Corticosteroide im Urin zur Steroiddosierung, Lancet (1960) I. 368
71. Grosse-Brockhoff, F.: Die Häufigkeit im Verlauf des rheumatischen Fiebers und die medizinische Behandlung der Carditis rheumatica und verwandter Krankheiten, Dtsch. med. Wschr. 79, 15 - 22 (1954)
72. Haour, P.: Rev. du Rheumat. 16, 466 (1949)
73. Harris, G.W. u. Woods, I.W.: Hypothalamus-pituitary-thyroid relationships, Ciba foundation Coll. on End. X (1957) 3
74. Hechter, O., Solomon, M.M. u. Caspi, F.: Corticosteroid metabolism in liver. Endocrinology 53 (1951) 202
75. Hellman, L.: Antirheum. and metabolic effects of a new synthetic steroid, Ann. rheum. Dis. 16 (1957) 141
76. Helm, H.H. u. Helm, H.: Med. Klin. 52 (1957) 102
77. Helwig, B.: Moderne Arzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, 1089 - 1113, 1961
78. Helwig, H.: Zur ther. Anwendung von Corticosteroiden, Fortschritte der Medizin 459 - 461 (1963)
79. Hench, P.S.: Inflamaciones por supresión de medicación y sus condiciones precursoras, Ach. Argent. reumat. 25, 3 (1962)
80. Hench, P.S. u. Kendall, E.C.: The effect of a hormone of the adrenal cortex and a pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumat. arth., Proc. Staff Meet, Mayo-Clin. 24 (1949) 181
81. Hench, P.S. u. Ward, L.E.: Rheum. arth. and other rheumatic or articular diseases, Edited by Lukens, F.D.W., Blakistone, Comp. New York 1954, 175
82. Heni, F. u. Kuemmerle, H.P.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Thieme Verlag, Stuttgart, 248 - 671, 1960

83. Hollander, S.L. u. Brown, E.M.: Local anti-rheum. effectiveness higher esters and analogues of hydrocortisone, Ann. Rheum. Dis. 13, 297 (1954)
84. Holub, D.A. u. Jailer, I.W.: Effects of exogenous adreno-corticotrophic hormone upon pituitary ACTH concentration after prolonged cortisone treatment and stress. I. clin. Invest. 38 (1959) 291
85. Hottinger, A.: Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 419
86. Höfer, P.F. A. u. Glaser, G.H.: Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone therapy. Electroencephalographic and neopsychiatric changes in 15 patients, I.A.M.A. 143 (1950) 620
87. Hirsch, W.: Zur Therapie der Ostitis deformans Paget, Dtsch. med. Wschr. 80, 416 (1955)
88. Ingle, D.I. u. Kendall, E.C.: Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin, Scienc 86 (1957) 245
89. Ivanova, E.D.: Hormontherapie der chronischen Polyarthrits, Sowjetmed., Moskau, 25, H 6, 87 - 90 (1960)
90. Jesserer, H. u. Kotzaurek, K.R.: Cortison und Kalziumstoffwechsel, Dtsch. Med. Wschr. 37 (1939) 285
91. Kaiser, H.: Corticoide in der Behandlung akuter Infektionen, Die ärztl. Fortbildung, 40 - 44 (1961)
92. Kelling, H.W. u. Fiegel, G.: Die Anwendung von Kortikoiden und anaboler Substanzen, Ferd. Enke Verl. Stuttgart, 2 - 222, 1962
93. Kendall, K. u. Hart, M.F.: Brit. Med. J. 5123 (1959) 682
94. Kern, R.A.: The use and abuse of steroid therapy, notably in allergic disorder, Amer. J. Med. Sc. 233 (1957) 430
95. Killey, R.A., Bennet, W.A. u. Sprague, R.G.: Anterior pituitary glands in patients treated with cortisone und corticotropin, Amer. J. Path. 33 (1957) 1
96. King, E.G. Johnson, I.B. u. Batten, G S.: Tuberculosis following cortisone therapy, I.A.M.A. 47 (1952) 298
97. Kobernick, S.O., More, R.H.: Diabetic state with lipema und hydroic changes in the pancreas produced in rabbits by cortisone. Proc. Amer. Diabetes 9 (1949) 149

98. Koch, E. u. Rick, W.: Langdauernde Erhöhung der Plasmacorticoide sowie nachhaltige Wirkung auf die corticotrope Partialfunktion schon nach Einzelgabe von Prednisolon bzw. Cortisolestern, Medizin. (1958) 52, 2123
99. Kodicek, E. u. Loewi, G.: Proc. Roy. Soc. 144, 100 (1955)
100. Kracht, I.: Morphokinese der NNR nach Anwendung von Cortison und Cortisonderivaten, D. Med. 3 (1959) 106
101. Krammer, F.: Neues zur Biochemie, Klinik u. Therapie der Polyarthrit. rheumatica, Der prakt. Arzt, 7 - 16 (1962)
102. Krick, W.: Med. Klin. 17 (1960) 738
103. Kuemmerle, H. P., Senn, A., Rentchnick, R., Gossens, N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 248 - 671, 1960
104. Kupperman, H. S. u. Eppstein, I. A.: Comparative pharmacologic studies on prednisone, 6-methylprednisolone and triamcinolone, Metabolism VII. (1958) 4
105. Lichtwitz, O. H. u. Gresle, C.: 1000 Malades traites par la Dexamthasone, Sem. Hop. Paris 37 (1959) 1570
106. Liebgott, G.: Verhandlungen, Dtsch. Ges. für Pathologie 36, 21 (1952)
107. Lindner, H.: Gastrointestinale Nebenwirkungen der Prednisonbehandlung und ihre Prophylaxe, Ärztl. Praxis 11 (1959) 308
108. Louquot, P., Gaucher, A. u. Mathieu, I.: Les conséquences de la corticothérapie en cures prolongués, Rev. rhumat. 26, 332 (1959)
109. Lukens, F. D. W.: Medical uses of Cortisone 66 - 69 (1954)
110. Mai, H.: Zeitschrift für Rheumaforschung (1955) 273
111. Markowitz, M. u. Kuttner, A. G.: Pediatrics, 16 (1955) 325
112. Mathies, H.: Die Behandlung der chronischen Polyarthrit. Therapie der Gegenwart 4, 3 - 13 (1963)
113. Mathieson, D. R., Hench, P. S. u. Kendall, E. C.: Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man. Arch. Int. Med. 85 (1956) 199
114. Meier, R., Groß, F. u. Desaulles: Klin. Wschr. 79-745 (1949)
115. Menkin, V.: Effects of cortisone on the mechanism of increased capillares permeability to trypan blue in inflammation. Amer. J. Physiol. (166), (1951) 509

116. Miehke, K.: Die Rheumafibel, Springer Verlag Berlin, 35, 1961
117. Moll, W.: Klin. Rheumatologie, Karger AG, Basel 153 - 158, 1958
118. Moon, V.H.: Influence of cortisone upon acute inflammation, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 79 (1952) 61
119. Neustadt, D.H.: Corticosteroid Therapie der primär chronischen Polyarthritits, I. Amer. Med. Ass. 170, 1253 (1959)
120. Pechet, M.M. u. Herzog, H.L.: New antiarthritic steroids. Science 121 (1958) 176
121. Pitts, R.F.: The effects of salt loading and salt depletion on renal function an electrolyte excretion in man, Josiah Macy, Forum der Adrenal Cortex Transactions Conference 1, 51 (1959)
122. Preisler, I.: Zbl. Gynäk. 18 (1960) 657
123. Ragan, C. u. Howell, D.S.: The course of rheumatoid arthritis during four years of induced hyperadrenalism, Medicine 35 (1956) 83
124. Raisz, L.G. u. Rosenbaum, J.D.: The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal functioon in man, I. clin. Invest. 36 (1957) 767
125. Ranohoff, W., Shapiro, A.P. u. Reiser, M.F.: The effects of sodium intake on the action of ACTH in uncomplicated essential hypertension, I. clin. Invest. 29 (1950) 839
126. Robecchi, A. Vittorio, S. u. Einaudi, G.: Kardiovaskuläre Funktion während Corticosteroiddauerbehandlung, Acta rheu. Scand. 6, 241 (1960)
127. Roger, A. I. u. Gastout, R.A.: A propos du mode d'action de la cortisone sur les structures nerveuses centrales. Soc. med. Hop. Paris 11 (1951) 1387
128. Rome, H.R. u. Braceland, F.I.I.: Amer. Med. Ass. 1, 27 (1952)
129. Rosenberg, E.F.: Rheum. arthritis, Metabolism VII, 4 (1958) 487
130. Rotstein, I. u. Good, R.A.: Steroid Pseudorheumatismus, Arch. Int. Med. 99 (1957) 545
131. Samuels, L.T., Brown, H. u. Dominques. O.V.: Extraadrenal factors affecting the levals of 17-hydroxy-corticosteroids in plasma Coll. on End. 11 (1957) 208

132. Scalabrino: Sur quelques effets collaté raux le cours de thérapie stéroïenne des maladies rhumatismales, I. Bel. Med. Phys. 15, 206 (1961)
133. Schiller, S. u. Dorfman, A.: Endocrinology, 60, 376 (1957)
134. Schlegel, B.: Ärtzl. Wschr. 13 (1958) 665
135. Schleiffarth, F. et al.: Dtsch. med. Wschr. (1956) 1113
136. Schneeweiß, I. u. Bock, E.: Med. Klin. 32 (1969) 1397
137. Schoen, R.: Gefahren des Hypercortizismus, Dtsch. med. Wschr. 282 - 285 (1955)
138. Selye, H.: On the mechanism through which hydrocortisone affects resistance of tissue to injury. I. Amer. Med. Ass. 152, 1207 (1953)
139. Selye, H.: Grundlage der Streßforschung, Wiener med. Wschr. 109, H 19/20, 39 (1959)
140. de Sèze, S., Hubault, A. u. Remie, J. Cl.: Fractures spontanées sous Cortison, Rev. rhumat. 3, 193 (1953)
141. Sherwood, H. u. Cooke, R. A.: Preliminary evaluation of a new corticosteroid in allergie disease, I. Allerg. 28 (1957) 97
142. Shuster, S. u. Williams, I. A.: Königl. Krankenhaus, Cardiff Lancet 1961/II, 674
143. Slannwhite, W. Z. u. Sandberg, A. A.: Transcortin: A Corticosteroid-binding protein. I. clin. Invest. 38 (1959) 291
144. Slater, J. H. D.: Clinical metabolic effects of Dexamethason, Lancet I. 173, (1959) 7065
145. Slocumb, C. H., Polley, H. F. u. Ward, L. E.: Diagnosis Treatment and Prevention of chronic Hypercortisonismus in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ann. Int. med. 46 (1957) 86
146. Stolzer, B. C., Houser, H. B. u. Clark, F. J.: Comparative Effects of Aspirin, ACTH and Cortisone on the Antistreptolysin "O"-Titer and Gamma-Globulin, Concentration in Rheumatic Fever, I. Labor u. Clin. Med. 44, 229 (1954)
147. Stötter, G.: Die Stellung der Corticosteroid-Hormonbehandlung im Rahmen der allgemeinen Therapie, Med. Klin. 1429 - 1436 (1962)

148. Stumpf, H.H. u. Wilens, S.L.: Pancreatic lesion and pancreatic fat necrosis in cortisone treated rabbits, Amer. J. Path. 31 (1955) 563
149. Südhof, H.: Über die medikamentöse Behandlung der chronischen Polyarthrit, Die Ther. Woche 13,4 - 12 (1963)
150. Taubenhans, M.: The influence upon granulation tissue and its synergism and antagonism to other hormones, Ann. New York. Acad. Sci. 56 (1953) 666
151. Thorn, J.W. u. Forsham, P.H.: Metabolic changes in man following adrenal and pituitary hormone administration, Rec. Prog. in Hormone Rec. (1949) 229
152. Tilling, W.: Wirkungen neuentwickelter Corticosteroide, Ärztl. Forschung, 553, - 560 (1960)
153. Uehlinger, E. u. Siebenmann, R.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissensch. 8, 207 (1957)
154. Villa, L., Ballabio, C.B. u. Scala, J.: Effeti clinici e metabolizi del 16α - Methyl- 9α Fluoroprednisolone e desamentasone, Rheumatismo 10, 127 (1958)
155. Voit, K. u. Gamp, A.: Der Rheumatismus, Enke Verlag Stuttgart 234 - 250 (1958)
156. Weingärtner, L. Zum augenblickl. Stand der Corticoidtherapie, Münchner Med. Wschr. 1699 - 1703 (1960)
157. Williams, R.S.: Lancet 7075 I (1959) 698
158. Wilson, M.G. u. Lim, W.N.J.: Ann. Med. Ass. 160 (1956) 1457
159. Woodmansey, A. u. Beattie, J.W.: Ann. Rheum. Dis. 14 (1953) 293
160. Wyman, L.L., Fulton, G.P. u. Shulman, M.H.: Direct observations on the circulation in the hamster cheek pouch in adrenal insufficiency and experimental hypercorticism. Ann. New York, Acad. Sci. (1953) 643
161. Wyss, F.: Die medik. Therapie der chronischen, rheumatischen Arthritis, Praxis 50, 172 - 174 (1962)
162. Zara, M.: Presse méd., Paris 61, 1106 (1953)
163. Zicah, L.: Sofort- und Dauertherapie mit neuen Glucocorticoid-derivaten, Therapie der Gegenwart 231 - 220 (1961)

164. Zicha, L. u. Schleiffarth, F.: Med. Welt 7 (1960) 365
165. Zweifach, B.W., Shorr, E. u. Black, M.M.: The influence of the adrenal cortex on behaviour of terminal vascular bed. Ann. New York Acad. Sci. 17 (1953) 626

LEBENS LAUF

Ich, Friedrich Karl Willi, wurde geboren am 17. 12. 1941 in Freising als Sohn des Rektors Fritz Willi und dessen Ehefrau Anna, geborene Spitz.

Nach dem Besuch von vier Klassen Volksschule in Freising trat ich 1951 in das Humanistische Gymnasium in Freising ein, das ich 1960 absolvierte.

Im November 1960 immatrikulierte ich mich an der Universität München; hier widmete ich mich ohne Unterbrechung dem Studium der Zahnheilkunde und legte 1963 die zahnärztliche Vorprüfung ab. 1966 hoffe ich, mein Studium erfolgreich beenden zu können.

